



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114174824 A

(43) 申请公布日 2022.03.11

(21) 申请号 202080025872.7

(22) 申请日 2020.02.06

(30) 优先权数据

62/802,172 2019.02.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.09.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/017100 2020.02.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/163658 EN 2020.08.13

(71) 申请人 ESSENLIX 公司

地址 美国新泽西州蒙茅斯章克申

(72) 发明人 斯蒂芬·Y·周 丁惟

(74) 专利代理机构 北京百欧知识产权代理事务所(普通合伙) 11930

代理人 吴泳历

(51) Int.Cl.

G01N 33/487 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

G06T 7/11 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

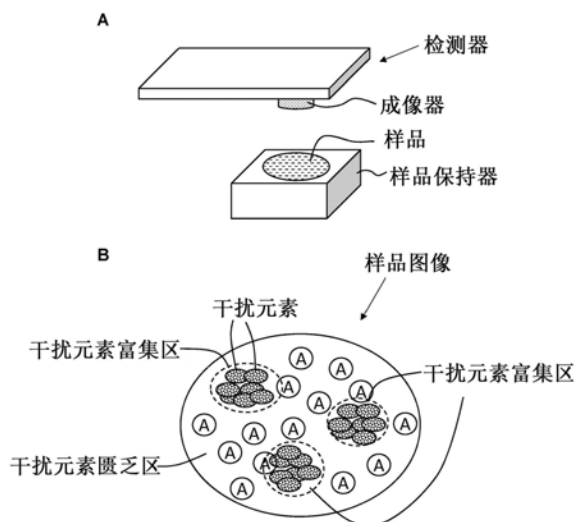
权利要求书13页 说明书55页 附图7页

(54) 发明名称

干扰减少的测定(III)

(57) 摘要

本发明涉及一种用于测定包含分析物和干扰元素的样本的设备,包含:样本保持器,其被配置为保持包含分析物和一种或多种干扰元素的样本;成像器和软件,其被配置为识别(a)样品中干扰元素浓度低于样品中另一个区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”),和/或(b)干扰元素富集区;以及检测器,其被配置为检测与干扰元素匮乏区和/或干扰元素富集区中的分析物相关的信号。



1. 一种用于测定含有分析物和干扰元素的样品的方法, 包含:

ix. 将含有分析物和一种或多种干扰元素的样品沉积在样品保持器中;

x. 在所述样品保持器的第一板和第二板之间压缩所述样品, 使得两个干扰元素匮乏区之间基本上没有重叠, 其中所述每个干扰元素匮乏区的干扰元素浓度都显著低于一个或多个干扰元素富集区中干扰元素的浓度;

xi. 使用成像器和软件对 (a) 所述干扰元素匮乏区和/或 (b) 所述干扰元素富集区进行成像和识别; 以及

xii. 测量与所述干扰元素匮乏区和/或所述干扰元素富集区中的所述分析物相关的信号。

2. 一种用于测定含有分析物和干扰元素的样品的方法, 包含:

xiii. 将含有分析物和一种或多种干扰元素的样品沉积在样品保持器中;

xiv. 在所述样品保持器的第一板和第二板之间压缩所述样品到相同厚度, 其中所述样品厚度被配置为使干扰元素匮乏区具有与所述区域中所述两块板之间的距离相同的厚度;

xv. 使用成像器和软件对 (a) 所述干扰元素匮乏区和/或 (b) 所述干扰元素富集区进行成像和识别; 以及

xvi. 测量与所述干扰元素匮乏区和/或所述干扰元素富集区中的所述分析物相关的信号。

3. 一种用于测定含有分析物和干扰元素的样品的设备, 包含:

样品保持器, 其被配置为保持含有分析物和一种或多种干扰元素的样品;

成像器和软件, 其被配置为识别 (a) 样品中具有干扰元素浓度小于样品中另一区域 (“干扰元素富集区”) 的区域 (“干扰元素匮乏区”), 和/或 (b) 干扰元素富集区; 以及

检测器, 其被配置为检测与所述干扰元素匮乏区和/或所述干扰元素富集区中的所述分析物相关的信号。

4. 一种用于测定含有分析物和干扰元素的样品的设备, 包含:

样品保持器, 其被配置为保持含有分析物和一种或多种干扰元素的样品; 以及

成像器和软件, 其被配置为识别样品中具有干扰元素浓度小于样品中另一区域 (“干扰元素富集区”) 的区域 (“干扰元素匮乏区”); 以及

检测器, 其被配置为检测与所述干扰元素匮乏区中的所述分析物相关的信号。

5. 一种用于测定含有分析物和干扰元素的液体样品的设备, 包含:

样品保持器, 其包含第一板和第二板并且被配置为保持含有分析物和一种或多种干扰元素的样品, 其中:

iii. 样品的至少一部分位于所述第一板和所述第二板之间; 以及

iv. 所述板中的一个或两个被配置为允许所述样品的至少一部分通过所述板中的一个或两个可见;

成像器和软件, 其被配置为在所述样品的至少一部分中识别所述样品层中具有干扰元素浓度小于另一区域 (“干扰元素富集区”) 的区域 (“干扰元素匮乏区”); 以及

检测器, 其被配置为检测与干扰元素匮乏区中的所述分析物相关的信号。

6. 一种用于测定含有分析物和干扰元素的液体样品的设备, 包含:

样品保持器, 其包含第一板、第二板和间隔件并且被配置为保持含有分析物和一种或

多种干扰元素的样品,其中:

- i. 所述第一板和所述第二板可相对于彼此移动;
- ii. 所述间隔件固定在所述板中的一个或两个上并且具有均匀高度;
- iii. 所述第一板和第二板被配置为将所述样品压缩成均匀厚度层,其基本上等于间隔件的高度;

成像器和软件,其被配置为识别样品层中具有干扰元素浓度小于样品层中另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”);以及

检测器,其被配置为检测与所述干扰元素匮乏区中的所述分析物相关的信号。

7. 一种用于测定含有分析物和干扰元素的样品的试剂盒,包含:

如任一前述权利要求所述的设备;以及

聚集试剂,其引起或帮助样品具有干扰元素浓度小于样品中的另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”)。

8. 一种用于测定含有分析物和干扰元素的样品的方法,包含:

- xvii. 获取样品保持器;
- xviii. 在样品保持器中沉积含有分析物和一种或多种干扰元素的样品;
- xix. 用成像器和软件成像和识别(a)样品中具有干扰元素浓度显著小于其它区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”),和/或(b)干扰元素富集区;以及
- xx. 测量与所述干扰元素富集区和/或所述干扰元素匮乏区中的所述分析物相关的信号。

9. 一种用于测定含有分析物和干扰元素的样品的方法,包含:

- i. 获取样品保持器;
- ii. 在所述样品保持器中沉积含有分析物和一种或多种干扰元素的样品;
- iii. 用成像器和软件成像和识别(a)样品中具有干扰元素浓度小于另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”);以及
- iv. 测量与所述干扰元素匮乏区中的所述分析物相关的信号。

10. 如任一前述权利要求所述的方法,其中所述方法还包含添加聚集试剂,其引起或帮助样品具有干扰元素浓度小于样品中的另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”)。

11. 如任一前述权利要求所述的方法,其中测量与所述干扰元素匮乏区中的分析物相关的所述信号。

12. 如任一前述权利要求所述的方法,还包含基于与所述干扰元素富集区和/或所述干扰元素匮乏区中的所述分析物相关的所述信号计算所述样品中的所述分析物的浓度。

13. 如任一前述权利要求所述的方法,还包含基于所述干扰元素匮乏区中与所述分析物相关的信号计算所述样品中所述分析物的浓度。

14. 如任一前述权利要求所述的方法,其中所述干扰元素匮乏区具有由所述干扰元素覆盖的小于30%、20%、10%、5%、1%或0.1%的区域。

15. 如任一前述权利要求所述的方法,其中所述样品被所述样品保持器压缩为均匀厚度层,并且所述方法还包含:

基于所述样品层的面积计算所述样品的体积。

16. 如任一前述权利要求所述的方法, 还包含: 基于与所述干扰元素富集区和/或所述干扰元素匮乏区中的所述分析物相关的信号以及所述样品的体积, 计算所述样品中所述分析物的浓度。

17. 如任一前述权利要求所述的方法, 还包含: 基于所述干扰元素匮乏区中与所述分析物相关的信号以及所述干扰元素匮乏区中所述样品的体积来计算所述样品中所述分析物的浓度。

18. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述检测器是所述成像器的一部分或全部。

19. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述检测器是与所述成像器分离的装置。

20. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述设备还包含聚集试剂, 所述聚集试剂引起或帮助样品具有干扰元素浓度小于样品中的另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”)。

21. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述聚集试剂被涂覆在所述样品保持器上。

22. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述聚集试剂被涂覆在所述样品保持器上, 并且所述聚集试剂是干燥试剂。

23. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述成像器和所述软件还被配置为识别所述干扰元素富集区。

24. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述检测器还被配置为检测与所述干扰元素富集区中的所述分析物相关的信号。

25. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述检测器还被配置为检测与所述干扰元素富集区中的所述干扰元素相关的信号。

26. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品保持器被配置为用于将所述样品压缩成薄层。

27. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品保持器被配置为用于将所述样品压缩成具有均匀厚度的薄层。

28. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述干扰元素富集区具有被所述干扰元素覆盖的至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%的区域。

29. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述干扰元素匮乏区具有由所述干扰元素覆盖的小于30%、20%、10%、5%、1%或0.1%的区域。

30. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述干扰富集区是通过不促进不在所述样品中的因子而形成的。

31. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述干扰富集区是通过促进不在所述样品中的因子而形成的。

32. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品中的干扰元素匮乏区和/或富集区形成一个或多个微区, 并且其中微区是干扰元素匮乏区或平均尺寸为800 μm 或以下的区域。

33. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述一个或多个微区中的每

一个的平均尺寸小于 $1\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 、 $100\mu\text{m}$ 、 $200\mu\text{m}$ 、 $250\mu\text{m}$ 、 $500\mu\text{m}$ 、 $600\mu\text{m}$ 、 $700\mu\text{m}$ 或 $800\mu\text{m}$ ，或在任何两个值之间的范围内。

34. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法，其中样品中只有干扰元素匮乏区形成一个或多个微区，并且其中微区是干扰元素匮乏区或平均尺寸为 $800\mu\text{m}$ 或以下的区域。

35. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法，其中样品中只有干扰元素富集区形成一个或多个微区，并且其中微区是干扰元素匮乏区或平均尺寸为 $800\mu\text{m}$ 或以下的区域。

36. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法，其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $700\mu\text{m}$ 或以下。

37. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法，其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $600\mu\text{m}$ 或以下。

38. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法，其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $500\mu\text{m}$ 或以下。

39. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法，其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $250\mu\text{m}$ 或以下。

40. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法，其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $100\mu\text{m}$ 或以下。

41. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法，其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $50\mu\text{m}$ 或以下。

42. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法，其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $10\mu\text{m}$ 或以下。

43. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法，其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $1\mu\text{m}$ 或以下。

44. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法，其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $1-800\mu\text{m}$ 、 $50-800\mu\text{m}$ 、 $100-800\mu\text{m}$ 、 $250-800\mu\text{m}$ 、 $500-800\mu\text{m}$ 或 $600-800\mu\text{m}$ 。

45. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法，其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $1-800\mu\text{m}$ 、 $1-700\mu\text{m}$ 、 $1-600\mu\text{m}$ 、 $1-500\mu\text{m}$ 、 $1-250\mu\text{m}$ 、 $1-100\mu\text{m}$ 、 $1-50\mu\text{m}$ 、 $1-25\mu\text{m}$ 或 $1-10\mu\text{m}$ 。

46. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法，其中将所述样品的至少一部分压缩成薄层，其具有的平均厚度为 $500\mu\text{m}$ 或以下、 $400\mu\text{m}$ 或以下、 $300\mu\text{m}$ 或以下、 $200\mu\text{m}$ 或以下、 $175\mu\text{m}$ 或以下、 $150\mu\text{m}$ 或以下、 $125\mu\text{m}$ 或以下、 $100\mu\text{m}$ 或以下、 $75\mu\text{m}$ 或以下、 $50\mu\text{m}$ 或以下、 $40\mu\text{m}$ 或以下、 $30\mu\text{m}$ 或以下、 $20\mu\text{m}$ 或以下、 $10\mu\text{m}$ 或以下、 $5\mu\text{m}$ 或以下、 $4\mu\text{m}$ 或以下、 $3\mu\text{m}$ 或以下、 $2\mu\text{m}$ 或以下、 $1.8\mu\text{m}$ 或以下、 $1.5\mu\text{m}$ 或以下、 $1\mu\text{m}$ 或以下、 $0.5\mu\text{m}$ 或以下、 $0.2\mu\text{m}$ 或以下、 $0.1\mu\text{m}$ 或以下、 50nm 或以下、 20nm 或以下、 10nm 或以下，或在任何两个值之间的范围内。

47. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法，其中将所述样品的至少一部分压缩成薄层，并且其中对于所述样品的特定部分，其具有的平均厚度为 $500\mu\text{m}$ 或以下、 $400\mu\text{m}$ 或以下、 $300\mu\text{m}$ 或以下、 $200\mu\text{m}$ 或以下、 $175\mu\text{m}$ 或以下、 $150\mu\text{m}$ 或以下、 $125\mu\text{m}$ 或以下、 $100\mu\text{m}$ 或以下、 $75\mu\text{m}$ 或以下、 $50\mu\text{m}$ 或以下、 $40\mu\text{m}$ 或以下、 $30\mu\text{m}$ 或以下、 $20\mu\text{m}$ 或以下、 $10\mu\text{m}$ 或以下、 $5\mu\text{m}$ 或以下、 $4\mu\text{m}$ 或以下、 $3\mu\text{m}$ 或以下、 $2\mu\text{m}$ 或以下、 $1.8\mu\text{m}$ 或以下、 $1.5\mu\text{m}$ 或以下、 $1\mu\text{m}$ 或以下、小于 $0.5\mu\text{m}$ 或以下、 $0.2\mu\text{m}$ 或以下、 $0.1\mu\text{m}$ 或以下、 50nm 或以下、 20nm 或以下、 10nm 或以下，或在任何两个

值之间的范围内,仅存在干扰富集区。

48. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将所述样品的至少一部分压缩成薄层,并且其中对于所述样品的特定部分,其具有的平均厚度为500 μm 或以下、400 μm 或以下、300 μm 或以下、200 μm 或以下、175 μm 或以下、150 μm 或以下、125 μm 或以下、100 μm 或以下、75 μm 或以下、50 μm 或以下、40 μm 或以下、30 μm 或以下、20 μm 或以下、10 μm 或以下、5 μm 或以下、4 μm 或以下、3 μm 或以下、2 μm 或以下、1.8 μm 或以下、1.5 μm 或以下、1 μm 或以下、0.5 μm 或以下、0.2 μm 或以下、0.1 μm 或以下、50nm或以下、20nm或以下、10nm或以下,或在任何两个值之间的范围内,仅存在干扰匮乏区。

49. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将所述样品的至少一部分压缩成薄层,其具有的平均厚度为0.5-2 μm 、0.5-3 μm 、0.5-5 μm 、0.5-10 μm 、0.5-20 μm 、0.5-30 μm ,或0.5-50 μm 。

50. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为500 μm 或以下的薄层。

51. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将至少部分样品压缩成平均厚度为200 μm 或以下的薄层。

52. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将至少部分样品压缩成平均厚度为100 μm 或以下的薄层。

53. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为50 μm 或以下的薄层。

54. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为25 μm 或以下的薄层。

55. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为10 μm 或以下的薄层。

56. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为5 μm 或以下的薄层。

57. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为3 μm 或以下的薄层。

58. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为2 μm 或以下的薄层。

59. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为1 μm 或以下的薄层。

60. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将所述样品的至少一部分压缩成平均厚度为500nm或以下的薄层。

61. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将所述样品的至少一部分压缩成平均厚度为100nm或以下的薄层。

62. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度在0.5-2 μm 、0.5-3 μm 或0.5-5 μm 范围内的薄层。

63. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述均匀厚度层的平均厚度在2 μm 至2.2 μm 范围内并且所述样品是血液。

64. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述均匀厚度层的平均厚度在 $2.2\mu\text{m}$ 至 $2.6\mu\text{m}$ 范围内并且所述样品是血液。

65. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述均匀厚度层的平均厚度在 $1.8\mu\text{m}$ 至 $2\mu\text{m}$ 范围内并且所述样品是血液。

66. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述均匀厚度层的平均厚度在 $2.6\mu\text{m}$ 至 $3.8\mu\text{m}$ 范围内并且所述样品是血液。

67. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述均匀厚度层的平均厚度在 $1.8\mu\text{m}$ 至 $3.8\mu\text{m}$ 范围内并且所述样品是没有被另一种液体稀释的全血。

68. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述均匀厚度层的平均厚度约等于所述样品中分析物的最小尺寸。

69. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述最终样品厚度装置被配置为用于在300秒或更短时间内分析所述样品。

70. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述最终样品厚度装置被配置为用于在180秒或更短时间内分析所述样品。

71. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述最终样品厚度装置被配置为用于在60秒或更短时间内分析所述样品。

72. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述最终样品厚度装置被配置为用于在30秒或更短时间内分析所述样品。

73. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述样品是以下的原始、稀释或加工形式:体液、粪便、羊水、房水、玻璃体液、血液、全血、分馏的血液、血浆、血清、母乳、脑脊髓液、耳垢、乳糜、食糜、内淋巴、外淋巴、粪便、胃酸、胃液、淋巴液、粘液、鼻引流液、痰液、心包液、腹膜液、胸膜液、脓液、风湿液、唾液、皮脂、精液、痰液、汗液、滑液、泪液、呕吐物、尿液或呼出的冷凝物。

74. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述样品是血液的原始、稀释或加工形式。

75. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述样品包含全血。

76. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述样品包含诱导所述干扰元素聚集的聚集剂。

77. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述分析物是生物标记物、环境标记物或食物标记物。

78. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述分析物是指示疾病或状况的存在或严重性的生物标记物。

79. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述分析物是细胞、蛋白质或核酸。

80. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述分析物包含蛋白质、肽、核酸、合成化合物、无机化合物、有机化合物、细菌、病毒、细胞、组织、纳米颗粒及其它分子、化合物、混合物及其物质。

81. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述分析物选自PCT申请号PCT/US2016/054,025的表B1、B2、B3或B7。

82. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述干扰元素产生干扰来自所述分析物的信号的信号。

83. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述干扰元素包含: 细胞、组织、或化学或生物分子。

84. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品包含血液干扰元素, 所述血液干扰元素包含血细胞。

85. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品包含血液干扰元素, 所述血液干扰元素包含红细胞。

86. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品包含全血干扰元素, 所述全血干扰元素包含红细胞。

87. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品保持器包含被配置为用于保持所述样品的孔。

88. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品保持器包含第一板、第二板以及间隔件。

89. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品保持器包含第一板、第二板以及间隔件, 其中所述间隔件被配置为当所述板被彼此挤压时调节所述板之间的间隙, 从而将所述样品压缩成薄层。

90. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品保持器包含第一板、第二板以及间隔件, 并且其中:

i. 所述板可相对于彼此移动成不同的构造, 其包括开放构造和闭合构造;

ii. 在所述开放构造中: 所述两个板是分开的, 板之间的间距不由间隔件调节, 并且样品沉积在板中的一个或两个上; 以及

iii. 在所述样品沉积在开放构造之后配置的闭合构造中: 所述样品的至少一部分被所述两个板压缩成厚度非常均匀的层, 并且相对于板基本上是停滞的, 其中层的均匀厚度由板和间隔件调节。

91. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品保持器包含Q卡, 所述Q卡包含第一板、第二板以及间隔件, 其中所述间隔件被配置为当所述板被彼此挤压时调节所述板之间的间隙, 从而将所述样品压缩成薄层。

92. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中

i. 所述样品保持器包含第一板、第二板和间隔件, 其中所述间隔件具有均匀高度和恒定的间隔件间距; 以及

ii. 样品被样品保持器压缩成具有均匀厚度的薄层, 所述厚度由间隔件的高度调节。

93. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中将所述样品压缩成均匀厚度层, 所述均匀厚度层基本上等于固定到板中的一个或两个上的间隔件的均匀高度。

94. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中将所述样品压缩成均匀厚度层, 其具有小于15%、10%、5%、2%、1%, 或在任何两个值之间的范围内的变化。

95. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品在被压缩时具有的厚度为500nm或以下、1000nm或以下、2 μ m(微米)或以下、5 μ m或以下、10 μ m或以下、20 μ m或以下、50 μ m或以下、100 μ m或以下、150 μ m或以下、200 μ m或以下、300 μ m或以下、500 μ m或以下、800

μm 或以下、1mm(毫米)或以下、2mm或以下、3mm或以下、5mm或以下、10mm或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

96. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述样品保持器包含第一板和第二板,其中所述板中的每一个具有的厚度为500nm或以下、1000nm或以下、2 μm (微米)或以下、5 μm 或以下、10 μm 或以下、20 μm 或以下、50 μm 或以下、100 μm 或以下、150 μm 或以下、200 μm 或以下、300 μm 或以下、500 μm 或以下、800 μm 或以下、1mm(毫米)或以下、2mm或以下、3mm或以下、5mm或以下、10mm或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

97. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述聚集剂诱导所述干扰元素的聚集。

98. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述样品包含血液和诱导红细胞聚集的聚集剂。

99. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述聚集剂包含:纤维蛋白原(及其亚基)、凝血酶和凝血酶原、某些葡聚糖组分(例如Dx-500、Dx-100和Dx-70)、聚(乙二醇)或聚乙烯吡咯烷酮(PVP,例如PVP-360和PVP-40),或其任何组合。

100. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述聚集剂被配置为在1、2、5、10、20、30或60分钟内或在任何两个值之间的时间范围内诱导所述样品中至少50%、60%、70%、80%、90%或95%的红细胞聚集。

101. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述成像器包含相机。

102. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述成像器是所述检测器的一部分。

103. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述成像器是所述检测器的整体。

104. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述成像器由所述软件引导以捕获所述样品的一个或多个图像,识别干扰元素区域和无干扰元素区域,以及将干扰元素区域与无干扰元素区域数字化分离。

105. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述成像器包含被配置为用于过滤来自所述样品的信号的过滤器。

106. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述成像器包含被配置为用于照射所述样品的光源。

107. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述检测器是移动装置。

108. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述检测器是智能电话。

109. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述检测器是智能电话,且所述成像器是作为所述智能电话的一部分的相机。

110. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述检测器包含被配置为显示所述分析物的存在和/或量的显示器。

111. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述检测器被配置为用于将检测结果传输至第三方。

112. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述软件存储在存储单元中,所述存储单元是所述检测器的一部分。

113. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述软件被配置为引导所述检测器显示所述分析物的存在和/或量。

114. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述软件被配置为引导所述成像器计算来自无干扰元素区域的所述分析物的所述组合信号。

115. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述软件被配置为引导所述成像器忽略来自所述干扰元素区域的所述分析物的信号。

116. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述软件被配置为引导所述成像器增加来自所述干扰元素区域的所述信号与来自无干扰元素区域的所述信号的信号对比度。

117. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述软件被配置为引导所述检测器计算来自所述干扰元素区域的信号与无干扰元素区域的信号的比例。

118. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述设备或方法用于检测蛋白质、肽、核酸、合成化合物、无机化合物、有机化合物、细菌、病毒、细胞、组织、纳米颗粒及其它分子、化合物、混合物及其物质。

119. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述设备或方法用于人类疾病和状况的诊断、管理和/或预防。

120. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述设备或方法用于兽医疾病和状况的诊断、管理和/或预防, 或用于植物疾病和状况的诊断、管理和/或预防。

121. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述设备或方法用于环境测试和净化。

122. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述设备或方法用于农业或兽医应用。

123. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述设备或方法用于食品测试。

124. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述设备或方法用于药物测试和预防。

125. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述设备或方法用于检测和/或测量血液中的分析物。

126. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述设备或方法用于比色测定。

127. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述设备或方法用于荧光测定。

128. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中与所述分析物相关的所述信号是电信号或光信号。

129. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中与所述分析物相关的所述信号是光信号, 所述光信号允许所述成像器捕获所述干扰元素富集区和所述干扰元素匮乏区的图像。

130. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中与分析物相关的信号来自比色反应。

131. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中与所述分析物相关的所述信号是通过用照明源照明所述样品而产生的。

132. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述板是相对于每个板可移动的。

133. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述间隔件固定在所述板中的一个或两个上并且具有均匀高度。

134. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述第一板和第二板被配置为用于将所述样品压缩成具有基本上等于所述间隔件的高度的均匀厚度层。

135. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述间隔件具有的均匀高度为1mm或以下、500 μm 或以下、400 μm 或以下、300 μm 或以下、200 μm 或以下、175 μm 或以下、150 μm 或以下、125 μm 或以下、100 μm 或以下、75 μm 或以下、50 μm 或以下、40 μm 或以下、30 μm 或以下、20 μm 或以下、10 μm 或以下、5 μm 或以下、4 μm 或以下、3 μm 或以下、2 μm 或以下、1.8 μm 或以下、1.5 μm 或以下、1 μm 或以下、0.5 μm 或以下、0.2 μm 或以下、0.1 μm 或以下、50nm或以下、20nm或以下、10nm或以下,或在任何两个值之间的范围内。

136. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述间隔件具有的均匀高度在0.5-2 μm 、0.5-3 μm 、0.5-5 μm 、0.5-10 μm 、0.5-20 μm 、0.5-30 μm 或0.5-50 μm 范围内。

137. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述板中的至少一个具有的厚度为100mm或以下、50mm或以下、25mm或以下、10mm或以下、5mm或以下、1mm或以下、500 μm 或以下、400 μm 或以下、300 μm 或以下、200 μm 或以下、175 μm 或以下、150 μm 或以下、125 μm 或以下、100 μm 或以下小于,75 μm 或以下、50 μm 或以下、40 μm 或以下、30 μm 或以下、20 μm 或以下、10 μm 或以下、5 μm 或以下、4 μm 或以下、3 μm 或以下、2 μm 或以下、1.8 μm 或以下、1.5 μm 或以下、1 μm 或以下、0.5 μm 或以下、0.2 μm 或以下、或0.1 μm 或以下,或在任何两个值之间的范围内。

138. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述板中的至少一个具有的厚度为0.5mm至1.5mm;约1mm;0.15至0.2mm;或约0.175mm。

139. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述板中的至少一个具有的横向面积为1mm²或以下、10mm²或以下、25mm²或以下、50mm²或以下、75mm²或以下、1cm²(平方厘米)或以下、2cm²或以下、3cm²或以下、4cm²或以下、5cm²或以下、10cm²或以下、100cm²或以下、500cm²或以下、1000cm²或以下、5000cm²或以下、10,000cm²或以下、10,000cm²或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

140. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述板中的至少一个具有的横向面积为500至1000mm²;或约750mm²。

141. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中间隔件的杨氏模量乘以间隔件的填充因子等于或大于10MPa,其中填充因子是与均匀厚度层接触的间隔件面积跟与均匀厚度层接触的总板面积的比例。

142. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中柔性板的厚度乘以柔性板的杨氏模量在60到750GPa- μm 的范围内。

143. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中对于柔性板,间隔件间距(ISD)的四次方除以柔性板的厚度(h)和柔性板的杨氏模量(E), $\text{ISD}^4/(\text{hE})$ 等于或小于10⁶ $\mu\text{m}^3/\text{GPa}$ 。

144. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中一个或两个板包含位于板的表面上或内部的位置标记物, 位置标记物提供板的位置的信息。

145. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中一个或两个板包含在板的表面上或内部的刻度标记物, 刻度标记物提供样品和/或板的结构的横向尺寸的信息。

146. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中一个或两个板包含位于板的表面上或内部的成像标记物, 成像标记物辅助样品的成像。

147. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中间隔件间距在 $7\mu\text{m}$ 到 $50\mu\text{m}$ 的范围内。

148. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中间隔件间距在 $50\mu\text{m}$ 到 $120\mu\text{m}$ 的范围内。

149. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中间隔件间距在 $120\mu\text{m}$ 到 $200\mu\text{m}$ 的范围内。

150. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中间隔件是具有选自圆形、多边形、环形、正方形、矩形、卵形、椭圆形或其任何组合的横截面形状的柱。

151. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中间隔件具有柱状形状且具有基本上平顶表面, 其中对于每一间隔件, 间隔件的横向尺寸与其高度的比例至少为1。

152. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中每一间隔件具有间隔件的横向尺寸与其高度的比例至少为1。

153. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中间隔件的最小横向尺寸小于或基本上等于所述样品中分析物的最小尺寸。

154. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中间隔件的最小横向尺寸在 $0.5\mu\text{m}$ 到 $100\mu\text{m}$ 的范围内。

155. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中间隔件的最小横向尺寸在 $0.5\mu\text{m}$ 到 $10\mu\text{m}$ 的范围内。

156. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中间隔件具有柱状形状, 且间隔件的侧壁拐角具有曲率半径至少为 $1\mu\text{m}$ 的圆形形状。

157. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中间隔件具有至少 $100/\text{mm}^2$ 的密度。

158. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中间隔件具有至少 $1000/\text{mm}^2$ 的密度。

159. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中板中的至少一个是透明的。

160. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中板中的至少一个是由柔性聚合物制成。

161. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中对于压缩板的压力, 间隔件是不可压缩和/或独立的, 板中只有一个是柔性的。

162. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中柔性板的厚度在 $10\mu\text{m}$ 到 $200\mu\text{m}$ 范围内。

163. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品厚度的变化小于30%。

164. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述样品厚度的变化小于10%。

165. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中所述样品厚度的变化小于5%。

166. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中第一板和第二板连接且被配置为通过折叠板而从开放构造改变到闭合构造。

167. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中第一板和第二板通过铰链连接且被配置为通过沿着铰链折叠板而从开放构造改变到闭合构造。

168. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中第一板和第二板通过铰链连接到板,铰链是单独材料,且被配置为通过沿着铰链折叠板而从开放构造改变到闭合构造。

169. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中第一板和第二板由单片材料制成且被配置为通过折叠板而从开放构造改变到闭合构造。

170. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中均匀厚度样品层在至少 1mm^2 的横向区域上是均匀的。

171. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中间隔件通过直接压印板或注塑成型板而固定在板上。

172. 如任一前述权利要求所述的设备、试剂盒或方法,其中板和间隔件的材料选自聚苯乙烯、PMMA、PC、COC、COP或另一塑料。

173. 一种包含计算机可读介质的装置或系统,所述计算机可读介质包含机器可执行代码,所述机器可执行代码在由计算机处理器执行时实现本公开的任何方法。

174. 如任一前述权利要求所述的装置或系统,其中所述机器可执行代码包含机器学习。

175. 如任一前述权利要求所述的装置或系统,其中所述机器可执行代码包含人工智能。

176. 如任一前述权利要求所述的装置或系统,其中所述机器可执行代码包含用于使用间隔件高度、宽度和/或密度来确定样品中一种或多种分析物的存在、不存在或浓度的算法。

177. 一种包含机器可执行代码的非瞬态计算机可读介质,所述机器可执行代码在由一个或多个计算机处理器执行时实现用于检测样品中的一种或多种分析物的方法,所述方法包含:

iv. 生成训练数据;

v. 在计算机存储器中,生成机器学习单元,所述机器学习单元包含对样品中的所述一种或多种分析物中的每一种的一个或多个输出调用,所述样品包含所述一种或多种分析物和一种或多种干扰元素,所述样品至少部分地含有在样品保持器内,所述样品保持器包含第一板和第二板,其中所述样品的至少一部分在所述第一板和第二板之间,并且其中所述板中的一个或两个被配置为允许所述样品的至少一部分通过所述板中的一个或两个可见;

vi. 用一组训练样品训练所述机器学习单元,其中所述经训练的机器学习单元被配置为使用成像器和检测器从对象的样品中检测所述一种或多种分析物,

其中所述样品包含分析物的混合物，

其中所述成像器被配置为在所述样品的至少一部分中识别所述样品层中具有干扰元素浓度小于另一区域（“干扰元素富集区”）的区域（“干扰元素匮乏区”），以及

其中所述检测器被配置为检测与干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。

178. 一种用于检测样品中的一种或多种分析物的方法，所述方法包含：

a. 生成训练数据；

b. 在计算机存储器中，生成机器学习单元，所述机器学习单元包含对样品中的所述一种或多种分析物中的每一种的一个或多个输出调用，所述样品包含所述一种或多种分析物和一种或多种干扰元素，所述样品至少部分地含有在样品保持器内，所述样品保持器包含第一板和第二板，其中所述样品的至少一部分在所述第一板和第二板之间，并且其中所述板中的一个或两个被配置为允许所述样品的至少一部分通过所述板中的一个或两个可见；

c. 用一组训练样品训练所述机器学习单元，其中所述经训练的机器学习单元被配置为使用成像器和检测器从对象的样品中检测所述一种或多种分析物，

其中所述样品包含分析物的混合物，

其中所述成像器被配置为在所述样品的至少一部分中识别所述样品层中具有干扰元素浓度小于另一区域（“干扰元素富集区”）的区域（“干扰元素匮乏区”），以及

其中所述检测器被配置为检测与干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。

179. 一种用于检测样品中的一种或多种分析物的系统，所述系统包含：

a. 计算机存储器，其用于容纳机器学习单元以检测所述样品中的所述一种或多种分析物，所述样品包含所述一种或多种分析物和一种或多种干扰元素，所述样品至少部分地含有在样品保持器内，所述样品保持器包含第一板和第二板，其中所述样品的至少一部分在所述第一板和第二板之间，并且其中所述板中的一个或两个被配置为允许所述样品的至少一部分通过所述板中的一个或两个可见；

b. 一个或多个计算机处理器，其被单独或共同编程以：

a. 生成训练数据；

b. 生成机器学习单元，所述机器学习单元包含对样品中的所述一种或多种分析物中的每一种的一个或多个输出调用；

c. 用一组训练样品训练机器学习单元；以及

d. 应用所述机器学习单元从对象的样品中检测所述一种或多种分析物，其中所述样品包含分析物的混合物；

c. 成像器，其被配置为在所述样品的至少一部分中识别所述样品层中具有干扰元素浓度小于另一区域（“干扰元素富集区”）的区域（“干扰元素匮乏区”）；以及

d. 检测器，其被配置为检测与干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。

干扰减少的测定(III)

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2019年2月6日提交的美国临时申请第62/802,172号的优先权,该申请的全部内容并入本文。

技术领域

[0003] 其中,本发明涉及进行生物和化学测定的装置/设备和方法。

背景技术

[0004] 在许多生物/化学感测和测试(例如免疫测定、核苷酸测定、血细胞计数等)、化学反应和其它过程中,需要能够减少来自样品中的干扰元素的影响的方法和装置/设备。本发明涉及解决这些需要的方法、装置、设备和系统。

附图说明

[0005] 本领域技术人员将理解,下面描述的附图仅用于说明的目的。附图不旨在以任何方式限制本发明的范围。在一些附图中,附图是按比例绘制的。在给出实验数据点的图中,连接数据点的线仅用于引导观察数据,而没有其它意义。

[0006] 图1提供了示出本发明的一些实施例的示意图。图(A)示出检测器、成像器和保持样品的样品保持器。图(B)示出了样品图像的示例性图示,说明了干扰元素、干扰元素富集区和干扰元素匮乏区。

[0007] 图2示出了样品图像的示例性图示。图(A)示出了凝结前的样品。图(B)示出了凝结后的样品。

[0008] 图3提供了示出本发明的一些实施例的示意图,说明了检测器、成像器和保持样品的样品保持器,其中样品保持器是QMAX卡(Q卡)。

[0009] 图4示出了示例性流程图,其说明了进行减少干扰元素影响的测定的过程。

[0010] 图5示出了QMAX卡的设计和测量血液样品中葡萄糖水平的基本过程的示例性实施例。

[0011] 图6示出了样品的示例性图像,说明了干扰元素富集区和干扰元素匮乏区。

[0012] 图7示出了计算机控制系统,该计算机控制系统被编程或以其他方式配置为实现在此提供的方法。

[0013] 示例性实施例的具体描述

[0014] 以下详细描述通过示例而非限制的方式示出了本发明的一些实施例。本文使用的章节标题和任何副标题仅用于组织目的,而不应被解释为以任何方式限制所描述的主题。章节标题和/或字幕下的内容不限于章节标题和/或字幕,而是适用于本发明的整个描述。

[0015] 任何出版物的引用是为了在申请日之前公开,并且不应被解释为承认本权利要求无权凭借在先发明而先于此类出版物。此外,所提供的公开日期可以不同于实际的公开日期,实际的公开日期可能需要被独立地确认。

[0016] 应当注意,附图并不旨在以严格的比例示出元件。为了清楚起见,一些元件在图中示出时被放大。附图中元件的尺寸应当根据本文提供的描述描绘,并通过引用结合于此。

[0017] 1. 定义

[0018] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。尽管与本文所述类似或等同的任何方法和材料也可用于实践或测试本发明,但现在描述一些示例性方法和材料。

[0019] 本文所用的术语“测定(assay)”和“测定(assaying)”是指测试样品以检测分析物的存在和/或丰度。

[0020] 本文所用的术语“分析物”是指任何分子、化合物、细胞、组织和/或正在研究和/或分析的任何物质。在某些实施例中,该术语是指具有不同形状分子(例如蛋白质、肽、DNA、RNA、核酸或其它分子)、细胞、组织、病毒和纳米颗粒。

[0021] 本文所用的术语“干扰元素”是指样品中对与样品中分析物相关的信号具有“干扰”的元素,其中“干扰”是指阻断、减少、衰减和/或破坏与分析物相关的信号。干扰的原因可以是物理效应、生化效应或其组合。干扰元素的示例包括但不限于细胞、组织、分子、化合物、有机内构建体、纳米颗粒、气泡或其任何组合或混合物。

[0022] 这里使用的术语“成像器”是指包括光学部件并且被配置为捕获样品的图像的装置或装置的组件。在一些实施例中,成像器是相机。在某些实施例中,成像器是作为智能电话的一部分的相机。

[0023] 这里使用的术语“检测器”是指被配置为检测和/或测量由检测器和/或其他装置/组件收集的信号的装置。在一些实施例中,检测器是指移动装置。在某些实施例中,检测器是智能电话。

[0024] 这里使用的术语“软件”指的是被配置为引导、操纵和/或使处理器(例如中央处理单元)和相关联的硬件执行特定功能、计算和/或操作的一系列指令。在一些实施例中,软件存储在计算装置中并由计算装置使用。

[0025] 这里使用的短语“与分析物相关的信号”是指通过涉及分析物的化学、生物和/或物理反应产生的信号。在一些实施例中,与分析物相关的信号允许检测和/或测量样品中的分析物。

[0026] 本文所用的术语“聚集试剂”是指能够诱导、促进、加强和/或加速样品中一种或多种干扰元素聚集的任何分子、化合物、细胞、组织和/或任何物质。

[0027] 术语“分析物信号”是指与分析物相关的信号。分析物信号可以是直接来自分析物的信号,来自附着(直接或间接)到分析物的标签的信号,或组合。

[0028] 2. 工作原理

[0029] 在分析样品中的分析物时,通常样品中的干扰元素干扰与分析物相关的信号。本文所用的术语“干扰元素”是指样品中对与样品中分析物相关的信号具有“干扰”的元素,其中“干扰”是指阻断、减少、衰减和/或破坏与分析物相关的信号。干扰的原因可以是物理效应、生化效应或其组合。干扰元素的示例包括但不限于:细胞、组织、分子、化合物、有机内构建体、纳米颗粒、气泡或其任何组合或混合物。

[0030] 本发明的一个方面提供了可以减少干扰的装置/设备和方法。

[0031] 在一些实施例中,本发明的应用包括但不限于:比色(荧光)测定,例如,

- [0032] 1) 酸碱平衡测定, pH测定,
- [0033] 2) 滞留气体测定、pCO₂测定,
- [0034] 3) 电解质测定 (Na⁺、K⁺、Cl⁻、Ca²⁺、Mg²⁺) ,
- [0035] 4) 代谢物测定、胆固醇测定、HDL-胆固醇测定、甘油三酯测定、肌酐测定、尿素测定、尿酸测定、胆红素测定、乳酸测定、氨测定,
- [0036] 5) 酶测定、淀粉酶测定、碱性磷酸酶测定、肌酐激酶 (CK) 测定、AST测定、ALT测定、Y-谷氨酰转移酶 (Y-GT) 测定,
- [0037] 6) 糖尿病测定、葡萄糖测定、HbA1c测定、微量白蛋白测定,
- [0038] 7) 治疗药物监测测定、酒精测定,
- [0039] 8) 尿液诊断分析、pH分析、蛋白质测定、葡萄糖测定、酮测定、胆红素测定、尿胆红素测定、亚硝酸盐测定,
- [0040] 9) 总蛋白测定、天冬氨酸氨基转移酶比色测定、过氧化氢 (荧光法) 测定,
- [0041] 10) 呼气检测测定、酒精测定、CO₂测定、NO测定、NO₂测定;
- [0042] 免疫测定, 例如
- [0043] 1) 急性期蛋白测定、CRP测定、PCT测定、SAA测定,
- [0044] 2) 过敏体外诊断、过敏特异性IgE测定,
- [0045] 3) 治疗药物监测、苯丙胺类测定、巴比妥类测定、苯二氮卓类测定、大麻素测定、可卡因测定、美沙酮测定、阿片类药物测定,
- [0046] 4) 传染性病原体测定、HIV测定、传染性单核细胞增多症测定, 衣原体沙眼测定、阴道滴虫测定、恶性疟原虫和间日疟原虫 (疟疾) 测定、流感A和B测定、链球菌A和B测定
- [0047] 5) 生育力测定、hCG测定、LH测定、FSH测定,
- [0048] 6) 唾液诊断测定、维生素D (血浆和唾液) 测定、皮质醇 (唾液) 雌二醇测定、雌酮测定、雌三醇测定、孕酮测定、睾酮测定、DHEA-S测定,
- [0049] 7) 心脏标志物测定、TnT测定、TnI测定、肌红蛋白测定、CK-MB测定、BNP/NT-pro-BNP测定,
- [0050] 细胞计数测定, 例如
- [0051] 1) RBC、WBC、PLT计数测定
- [0052] 2) HgB、HcT、MCV测定
- [0053] 3) WBC分化 (粒细胞、淋巴细胞、单核细胞) 测定
- [0054] 4) 精子细胞计数测定
- [0055] 免疫染色测定, 例如
- [0056] 1) 细胞染色测定、ICC测定,
- [0057] 2) 衣原体染色测定、CD3、CD4、CD8细胞染色测定,
- [0058] 3) 组织染色测定、IHC/IF测定
- [0059] 4) 新鲜组织染色测定、石蜡包埋组织切片染色测定
- [0060] 核酸杂交和扩增测定, 例如
- [0061] 1) 核酸杂交测定,
- [0062] 2) 原位杂交测定,
- [0063] 3) 核酸扩增测定,

- [0064] 4) 聚合酶链反应 (PCR) ,
- [0065] 5) 环介导等温扩增 (LAMP) 。
- [0066] 本发明的应用包括但不限于:
- [0067] (a) 检测、纯化、量化和/或放大与某些疾病或疾病的某些阶段相关的化合物或生物分子,例如传染性和寄生虫病、疾病、损伤、心血管疾病、癌症、精神障碍,神经精神疾病和器质性疾病,例如肺病、肾病,
- [0068] (b) 细胞和/或微生物(例如来自环境(例如水、土壤)或生物样品(例如组织、体液)的病毒、真菌和细菌)的检测、纯化、定量和/或扩增,
- [0069] (c) 对食品安全、人类健康或国家安全构成危害的化合物或生物样品的检测、量化,例如有毒废物、炭疽,
- [0070] (d) 医学或生理监测器中重要参数的检测和量化,例如血糖、血氧水平、总血细胞计数,
- [0071] (e) 从生物样品(例如细胞、病毒、体液)中检测和量化特定的DNA或RNA,
- [0072] (f) 对染色体和线粒体中DNA中的基因序列进行测序和比较以进行基因组分析或
- [0073] (g) 反应产物的检测和定量,例如在药物合成或纯化过程中。
- [0074] 如任一前述设备权利要求所述的设备,具有以下测试功能:
- [0075] 血细胞测试,包括但不限于白细胞计数(WBC或白细胞计数)、WBC分类计数、红细胞计数或红细胞计数、血细胞比容(Hct)、血红蛋白(Hbg)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞分布宽度(ROW)、血小板计数、平均血小板体积(MPV);
- [0076] 血液检测,包括但不限于血糖检测、血钙检测、心肌酶检测、胆固醇和脂质检测、C反应蛋白检测、D-二聚体检测、红细胞沉降率(ESR)检测、叶酸检测、HbA1C检测、HCG测试、国际标准化比值(INR)测试、铁研究、肾功能测试、肝功能测试、镁血测试、雌激素血测试、PSA测试、睾酮血测试、甲状腺功能测试、维生素B12测试、维生素D测试;
- [0077] 血液测试包括Rast测试以确定受试者对哪些物质过敏,ESR测试检查红细胞聚集处的炎症,维生素B12测试以测量木材中维生素B12(钴胺素)的含量,HDL测试用于确定“良好”的水平血液中的“胆固醇”,LDL检测血液中“坏胆固醇”的水平,CRP检测身体炎症水平,CBC提供15种不同的血液检测读数;INR是血液点状检测LFT(肝功能检测)测试肝脏处理废物、酶和蛋白质的水平,尿素和电解质测试以测量肾脏的功能,综合代谢面板(CMP)提供身体代谢和化学平衡的整体情况;
- [0078] 肝功能检查,包括但不限于T-BIL、D-BIL、TP、ALB、GLO、A/G比率、ALP、AST、ALT、GGT、LDH;
- [0079] 肾功能检查,包括但不限于尿素、CRE、EGFR、Na、K、Cl;
- [0080] 尿酸测试,包括UA;
- [0081] 乙肝检测包括但不限于HBsAg、Anti-HBs;
- [0082] 肿瘤标志物测试包括但不限于CEA、CA15-3、CA125、PSA、CA19-9;
- [0083] 甲状腺功能测试,包括但不限于TSH、F-T4,
- [0084] 组织炎症筛查,包括但不限于CRP、RA因子胃蛋白酶原、ESR;
- [0085] 性病筛查,包括不限于梅毒TP-Ab、HIV;

- [0086] 血型测试,如ABO、Rh (D) ;
- [0087] 尿液分析,包括外观、PRO、GLU、BIL、URO、RBC、ET、NIT、LEU、SG、pH、尿沉渣;
- [0088] 粪便潜血测试,包括FOBT;
- [0089] 涂片筛查包括但不限于巴氏涂片;
- [0090] 过敏和敏感性测试包括但不限于IgE测试和IgG测试;
- [0091] 生化测试,包括但不限于用于测试任何生物流体中是否存在血液的Kastle-Meyer测试,其为一类药物的水杨酸盐测试,用于法医目的测试是否存在唾液的phadebas测试,针对淀粉的碘溶液测试、针对特定氨基酸的Van Slyke测定测试、针对酮类固醇的Zimmermann测试、用于区分醛糖和酮糖的Seliwanoff测试、脂质检测、用于检测蛋白质中是否存在精氨酸的Sakaguchi测试、用于检测蛋白质中是否存在色氨酸的Hopkins Cole反应,用于检测蛋白质中是否存在半胱氨酸的游离硫醇基团的硝普钠反应,用于检测蛋白质中是否存在半胱氨酸和胱氨酸的Sullivan反应,用于检测蛋白质中是否存在色氨酸的Acree-Rosenheim反应,用于检测蛋白质中是否存在酪氨酸或组氨酸的Pauly反应,用于检测尿液中是否存在白蛋白的Heller测试,用于检测尿液中是否存在胆汁色素的Gmelin测试,用于检测尿液中是否存在胆汁色素的Hay测试等;
- [0092] 生化测试,包括但不限于用于还原多糖或二糖测试的Barfoed测试、用于还原糖或醛试剂的Benedict测试、用于还原糖或醛的Fehling溶液测试、针对碳水化合物的Molisch测试、用于还原糖的Nylander测试、用于区分葡萄糖和果糖的快速糠醛测试、用于蛋白质的Bicinchoninic添加测定测试、用于蛋白质和多肽的双缩脲试剂测试、Bradford蛋白质测定测量蛋白质定量、Phadebas淀粉酶测试确定alpha-淀粉酶活性;用于检测戊糖的Bial测试、用于识别幽门螺杆菌感染的尿素呼气测试、用于梅毒抗体测试的Wassermann测试;
- [0093] 有机测试,包括但不限于针对伯胺的Carbylamine反应测试,针对有机亚硝酸盐化合物的Griess测试、检测是否存在甲基酮或可氧化为甲基酮化合物的碘仿反应测试,用于检测醛的Schiff测试,用于醛类的托伦斯试剂 (Silver Minor) 测试,测试是否存在酯或醚的Zeisel测定测试,主要用于测定伯醇、仲醇和叔醇的Lucas试剂,用于测试不饱和度和酚类是否存在的溴测试,用于确定含有机物质的年龄的放射性碳测年法,用于测试碱性KMnO₄的Baeyer测试,用于检测胆固醇的Liebermann测试,用于测试苯酚的酞菁染料检测
- [0094] 无机测试,包括但不限于针对硫酸盐的氯化钡测试、对卤化物进行定性测试的Beilstein测试,针对某些金属的硼砂珠测试,定量测量卤化物的Carius卤素方法,测试是否存在氰化物的氰化物化学测试,测试是否存在水的CN⁻硫酸铜测试,测试金属的火焰测试,测试Grignard试剂是否存在的Gilman测试,定量测定氮是否存在的凯氏定氮法,用于测试氨是否存在的Nessler试剂测试,用于测试氨或伯胺的Ninhydrin测试,用于测试磷酸盐的磷酸盐测试,用于测试样品中是否存在氮、硫和卤化物的钠融合测试,用于任何酸性氢的Zerewitinoff测定测试,用于酸、醛和硫化物的Oddy测试,用于检测盐酸是否存在的Gunzberg测试测试,用于检测乳酸是否存在的Kelling测试,用于检测砷的Marsh测试。
- [0095] 如任一前述设备权利要求所述的设备,具有以下测试功能:
- [0096] 成分分析,如纤维识别、混纺分析等;
- [0097] 水洗、洗涤、漂白等色牢度测试;
- [0098] 实验室样品和其他样品中煮练和漂白的湿加工分析;

- [0099] 样品缺陷分析：
- [0100] 一般化学测试，包括碳化、溶解、剥离和再染、纺织品的吸收性、漂白损失、干缩率等；
- [0101] 参数测试，包括密度、含氮量、发泡倾向、乳液稳定性等；
- [0102] 水、污水和污泥分析，包括pH值、密度、电导率、气味、浊度、总溶解固体、总硬度、酸度、总氯等
- [0103] 生态参数测试包括游离甲醛、铜、钴铅、汞、聚氯乙烯、APE0/NPE0测试等；
- [0104] 如任一前述设备权利要求所述的设备，具有以下功能和目的：
- [0105] 1) 确定样品与其他已知物质的相互作用；
- [0106] 2) 确定样品的组成；
- [0107] 3) 为其他科学、医学和质量保证职能提供标准数据；
- [0108] 4) 验证最终用途的适用性；
- [0109] 5) 提供技术交流的基础；
- [0110] 6) 提供比较几种方案的技术手段；
- [0111] 7) 在法律诉讼中提供证据；
- [0112] 8) 确定或验证是否满足规范、法规或合同的要求。
- [0113] 在某些实施例中，干扰元素包括但不限于
- [0114] 1) 血细胞，
- [0115] 2) 聚集的血细胞，
- [0116] 3) 血细胞边界，
- [0117] 4) 红细胞、白细胞、血小板，
- [0118] 5) 非靶向细胞和/或组织，
- [0119] 6) 气泡，
- [0120] 7) 灰尘，
- [0121] 8) 设备的结构(作为间隔结构)，
- [0122] 9) 设备上的划痕、裂纹和缺陷，
- [0123] 10) 设备上的凹陷/凹痕，
- [0124] 11) 设备上的标记和/或掉落标记，
- [0125] 12) 模糊的信号区域，
- [0126] 13) 不均匀的信号区域，
- [0127] 14) 非靶向蛋白质和分子(如IgG、白蛋白)，
- [0128] 15) 非靶向酶，
- [0129] 16) 非目标粒子，
- [0130] 17) 浊度颗粒、脂质颗粒，
- [0131] 18) 参考区域和面积，
- [0132] 19) 受试者不属于目标样本。
- [0133] 在某些实施例中，用于测定含有分析物和干扰元素的样本的方法，可以包含：
- [0134] i. 将含有分析物和一种或多种干扰元素的样品沉积在样品保持器中；
- [0135] ii 在所述样品保持器的第一板和第二板之间压缩所述样品，使得两个干扰元素匿

乏区之间基本上没有重叠,其中所述每个干扰元素匮乏区的干扰元素浓度都显著低于一个或多个干扰元素富集区中干扰元素的浓度;

[0136] iii.使用成像器和软件对(a)所述干扰元素匮乏区和/或(b)所述干扰元素富集区进行成像和识别;以及

[0137] iv.测量与所述干扰元素匮乏区和/或所述干扰元素富集区中的所述分析物相关的信号。

[0138] 在某些实施例中,用于测定含有分析物和干扰元素的样本的方法,可以包含:

[0139] i.将含有分析物和一种或多种干扰元素的样品沉积在样品保持器中;

[0140] ii在所述样品保持器的第一板和第二板之间压缩所述样品到相同厚度,其中所述样品厚度被配置为使干扰元素匮乏区具有与所述区域中所述两块板之间的距离相同的厚度;

[0141] iii.使用成像器和软件对(a)所述干扰元素匮乏区和/或(b)所述干扰元素富集区进行成像和识别;以及

[0142] iv.测量与所述干扰元素匮乏区和/或所述干扰元素富集区中的所述分析物相关的信号。

[0143] 在某些实施例中,在两个板之间限定的薄样品层的厚度被配置为使干扰元素匮乏区的厚度跟该区域内两个板之间的距离相同。也就是说,在样品厚度的方向上,干扰元素匮乏区和干扰元素富集区之间没有或基本上没有重叠。其原因是,这样的样品允许工作人员在样品厚度的方向上对干扰元素匮乏区(无需干扰元素富集区)成像。

[0144] 在某些实施例中,其中样品内部有刻度标记。在某些实施例中,一个干扰元素匮乏区至少有一个刻度标记。在某些实施例中,一个干扰元素匮乏区至少有4个刻度标记。

[0145] 在某些实施例中,间隔件是刻度标记、位置标记、成像标记或其任意组合。

[0146] 在某些实施例中,与分析物相关的信号是透过样品层的光。在某些实施例中,与分析物相关的信号被样品层反射的光。在某些实施例中,与分析物相关的信号,是被样品层反射的光和透过样品层的光。

[0147] 刻度标记物

[0148] 术语“刻度标记物”是指能够帮助量化(即尺寸测量)或控制样品相关面积和/或相关体积的刻度标记物。在某些实施例中,刻度标记物在第一板或第二板上、在两个板上、在板的一个表面上、在板的两个表面上、在板之间、在板附近、或其任何组合。在某些实施例中,刻度标记物固定在第一板或第二板上、在两个板上、在板的一个表面上、板的两个表面上、板之间、板附近或其任何组合。在某些实施例中,刻度标记物沉积在第一板或第二板上、两个板上、板的一个表面上、板的两个表面上、板之间、板附近或其任意组合。在某些实施例中,某些间隔件是固定的,某些间隔件是沉积的。

[0149] 在某些实施例中,刻度标记是蚀刻刻度标记、沉积材料或印刷材料。在某些实施例中,材料为吸收光、反射光、发光或其任意组合的材料。

[0150] 在某些实施例中,刻度标记物是具有已知尺寸和/或已知分离距离的一个或多个对象。对象的示例包括但不限于矩形、圆柱体或圆形。

[0151] 在某些实施例中,刻度标记物具有在纳米(nm)、微米(um)或毫米(mm)或其他尺寸范围内的尺寸。

[0152] 在某些实施例中,刻度标记物是标尺,其具有被配置为测量对象的尺寸的刻度刻度标记。在某些实施例中,刻度标记为纳米(nm)、微米(um)或毫米(mm)或其他尺寸的刻度。在某些实施例中,刻度标记为蚀刻的刻度标记、沉积材料或印刷材料。在某些实施例中,用于刻度标记物的材料是吸收光、反射光、散射光、干涉光、衍射光、发射光或其任意组合的材料。

[0153] 在某些实施例中,标记物是间隔件,其具有“调节样品厚度”和“提供刻度标记和/或尺寸刻度”的双重功能。例如,具有已知尺寸的矩形间隔件或具有已知间隔距离的两个间隔件,可用于测量与间隔件周边的样品相关的尺寸。从测量的样品尺寸,可以计算出样品的相关体积的体积。

[0154] 在某些实施例中,刻度标记物被配置为至少部分地限定样本的相关体积的边界。

[0155] 在某些实施例中,至少一个刻度标记物被配置为具有已知尺寸,该已知尺寸平行于样品的相关体积的横向区域的平面。在某些实施例中,至少一对刻度标记物被已知距离分开,该已知距离平行于横向区域的平面。

[0156] 在某些实施例中,刻度标记物被配置为用于光学检测。

[0157] 在某些实施例中,每个刻度标记物独立地是光吸收、光反射、光散射、光衍射和光发射中的至少一种。

[0158] 在某些实施例中,刻度标记物以具有已知横向间距的规则阵列排列。

[0159] 在某些实施例中,每个刻度标记物独立地具有为正方形、矩形、多边形和圆形中至少一种的横向轮廓。

[0160] 在某些实施例中,至少一个刻度标记物附接到、结合到、融合到、压印在和蚀刻在一个板上。

[0161] 在某些实施例中,至少一个刻度标记物是间隔件之一。

[0162] 在某些实施例中,一些间隔件还起到刻度标记物的作用,以量化样品的相关体积。

[0163] 在某些实施例中,结合位点(固定分析物)、储存位点等用作刻度标记物。在一个实施例中,具有已知横向尺寸的位点与光相互作用产生可检测信号,这实现了站点的已知横向尺寸,因此用作刻度标记物。

[0164] 在另一个实施例中,位点的尺寸在CROF过程之前预先确定,并且位于该位点上的样品部分的厚度,当板处于闭合构造时,明显小于该位点的横向平均尺寸,然后通过控制孵化时间,使孵化后(1)大多数与结合位点结合的分析物/实体来自位于结合位点顶部的样品体积,或(2)混合(扩散)到结合位点顶部的样品体积中的大部分试剂来自储存位点。在这些情况下,样品与结合或试剂混合的相关体积大约等于预定位点面积乘以该位点的样品厚度的体积。造成这种情况的一个关键原因可能是,对于给定的孵育时间,相关体积外的样品体积中的分析物/实体没有足够的时间扩散到结合位点,或者储存位点上的试剂没有足够的时间扩散到相关体积之外的样本体积中。

[0165] 举例说明通过使用已知尺寸的位点和限制孵化时间来测量和/或控制相关面积和体积的方法,即测定在CROF过程的第一块板上(其表面大于结合位点)具有 $1.000\mu\text{m}$ 乘以 $1000\mu\text{m}$ 的结合位点(即具有捕获剂的区域);在板的封闭构造中,含有分析物的样品在结合位点上方,厚度约为 $20\mu\text{m}$ (在结合位点区域),面积大于结合位点,孵育时间等于目标分析物/实体在样品厚度上的扩散时间。在这种情况下,与结合位点结合的大部分分析物/实体

来自位于结合位点顶部的样品体积,即 $1.000\mu\text{m} \times 1000\mu\text{m} \times 20\mu\text{m}=0.02\text{p}$,因为距离结合位点 $20\mu\text{m}$ 的样品部分中的分析物没有时间扩散到结合位点(统计上)。在这种情况下,如果在孵育后测量因结合位点捕获分析物/实体而产生的信号,则可以从相关区域和相关体积的信息(由结合位点提供)确定样品相关区域和相关体积中的分析物/实体浓度。分析物浓度通过结合位点捕获的分析物数量除以相关体积来量化。

[0166] 在某些实施方案中,相关体积大约等于结合位点面积乘以样品厚度,并且样品中的目标分析物浓度大约等于结合位点捕获的分析物数量除以相关样品体积。随着结合位点尺寸与样品厚度的比率变大(假设孵育时间大约是样品中目标分析物在样品厚度的距离内的扩散时间),这种目标分析物体积的量化方法的准确性会变得更好。

[0167] 位置标记的一个示例是周期性间隔件,其具有固定的间隔和位置,或用于相关区域的标记物也具有用于指示样品或板的位置的预定位置和尺寸。

[0168] 血液凝集诱导试剂包含但不限于凝血剂、抗体、聚合物、糖类、蛋白质、病毒和抗生素等化合物,人体自然凝血过程中的凝血剂;因子:I(纤维蛋白原)、II(凝血酶原)、III(凝血活酶原)、IV(钙)、V(加速素原、血浆凝集蛋白)、VII(SPCA、转化素原)、VIII(抗血友病球蛋白、AHG、抗血友病因子、AHF)、VIII:vWFAg(von Willebrand蛋白)、IX(血浆凝血活酶成分、PTC、Christmas因子)、X(Stuart-Prower因子)、XI(血浆凝血活酶前因、PTA)、XII(Hageman因子)、XIII(纤维蛋白稳定因子)、Ca蛋白、S蛋白和Z蛋白。

[0169] 抗体选自血型抗体或同种凝集素(抗-A、抗-B、抗-Rh)。

[0170] 聚合物和蛋白质选自高分子、纤维蛋白或聚合物,或作为纤维蛋白原的急性期蛋白质、Dextran-2000、硫酸葡聚糖。

[0171] 糖选自葡萄糖、果糖、半乳糖、葡聚糖、海藻糖、木糖、蔗糖、甘露糖。

[0172] 抗生素选自万古霉素(vancomycin)、来自东方链霉菌(nocardia)的瑞斯托菌素。

[0173] 病毒选自流感病毒。

[0174] 其他化学品包括:使用吸附性化学品,如沸石,其他止血剂也可用于快速封闭重伤(如枪伤继发的外伤性出血)。凝血酶和纤维蛋白胶用于手术治疗出血和血栓形成动脉瘤。去氨加压素用于通过激活精氨酸加压素受体1A来改善血小板功能。氨甲环酸和氨基己酸抑制纤维蛋白溶解,并导致出血率事实上降低。维生素,包括维生素K。

[0175] 抗生素选自万古霉素(vancomycin)、来自东方链霉菌(nocardia)的瑞斯托菌素。

[0176] 其他化学品包括:使用吸附性化学品,如沸石,其他止血剂也可用于快速封闭重伤(如枪伤继发的外伤性出血)。凝血酶和纤维蛋白胶用于手术治疗出血和血栓形成动脉瘤。去氨加压素用于通过激活精氨酸加压素受体1A来改善血小板功能。氨甲环酸和氨基己酸抑制纤维蛋白溶解,并导致出血率事实上降低。

[0177] 成像标记物

[0178] 在一些实施例中,一个或两个板包含位于板的表面上或内部的位置标记物,其提供板的位置信息,例如,将被分析的位置或在截面上应沉积的位置。在一些情况下,一个或两个板可以包含在板的表面或内部的刻度标记物,其提供截面和/或板的结构的横向尺寸信息。在一些实施例中,一个或两个板包含在板的表面或内部的成像标记物,其辅助对样品的成像。例如,成像标记物可以帮助聚焦成像设备或将成像设备引导到设备上的位置。在一些实施例中,间隔件可用作位置标记物、刻度标记物、成像标记物或其任何组合。

[0179] 间隔件间距,间隔件可以是板上或样品相关区域中的单个间隔件或多个间隔件。在一些实施例中,板上的间隔件以阵列形式配置和/或布置,并且阵列是周期性的、非周期性的阵列或者在板的某些位置是周期性的而在其他位置是非周期性的。

[0180] 在一些实施例中,间隔件的周期性阵列具有正方形、矩形、三角形、六边形、多边形或其任意组合的格子,其中组合意味着板的不同位置具有不同的间隔件格子。

[0181] 在一些实施例中,间隔件阵列的间隔件间距在阵列的至少一个方向上是周期性的(即均匀的间隔件间距)。在一些实施例中,间隔件间距被配置为在闭合构造中提高板间隔之间的均匀性。

[0182] 相邻间隔件之间的距离(即间隔件间距)为 $1\mu\text{m}$ 或更小、 $5\mu\text{m}$ 或更小、 $10\mu\text{m}$ 或更小、 $20\mu\text{m}$ 或更小、 $30\mu\text{m}$ 或更小、 $40\mu\text{m}$ 或更小、 $50\mu\text{m}$ 或更小、 $60\mu\text{m}$ 或更小、 $70\mu\text{m}$ 或更小、 $80\mu\text{m}$ 或更小、 $90\mu\text{m}$ 或更小、 $100\mu\text{m}$ 或更小、 $200\mu\text{m}$ 或更小、 $300\mu\text{m}$ 或更小、 $400\mu\text{m}$ 或更小,或任何两个值之间的范围。

[0183] 在某些实施例中,间隔件间距为 400 或更小、 500 或更小、 1mm 或更小、 2mm 或更小、 3mm 或更小、 5mm 或更小、 7mm 或更小、 10mm 或更小,或值之间的任何范围。在某些实施例中,间隔件间距为 10mm 或更小、 20mm 或更小、 30mm 或更小、 50mm 或更小、 70mm 或更小、 100mm 或更小,或值之间的任何范围。

[0184] 选定相邻间隔件之间的距离(即间隔件间距),使得对于板和样品的给定特性,在板的闭合构造中,两个相邻间隔件之间的样品厚度变化为,在一些实施例中,至多 0.5% 、 1% 、 5% 、 10% 、 20% 、 30% 、 50% 、 80% 或值之间的任何范围;或在某些实施例中,至多 80% 、 100% 、 200% 、 400% 或任意两个值之间的范围。

[0185] 显然,为了在两个相邻间隔件之间保持给定的样品厚度变化,当使用更加柔性的板时,需要的间隔间距更近。指定间隔件间距的精度。

[0186] 在优选实施例中,间隔件为周期性正方形阵列,其中间隔件是高度为 2 至 $4\mu\text{m}$ 、平均横向尺寸为 5 至 $20\mu\text{m}$ 、间隔件间距为 $1\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$ 的柱体。

[0187] 在优选实施例中,间隔件为周期性正方形阵列,其中间隔件是高度为 2 至 $4\mu\text{m}$ 、平均横向尺寸为 5 至 $20\mu\text{m}$ 、间隔件间距为 $100\mu\text{m}$ 至 $250\mu\text{m}$ 的柱体。

[0188] 在优选实施例中,间隔件为周期性正方形阵列,其中间隔件是高度为 4 至 $50\mu\text{m}$ 、平均横向尺寸为 5 至 $20\mu\text{m}$ 、间隔件间距为 $1\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$ 的柱体。

[0189] 在优选实施例中,间隔件为周期性正方形阵列,其中间隔件是高度为 4 至 $50\mu\text{m}$ 、平均横向尺寸为 5 至 $20\mu\text{m}$ 、间隔件间距为 $100\mu\text{m}$ 至 $250\mu\text{m}$ 的柱体。

[0190] 在一个优选实施例中,间隔阵列的周期为 1nm 到 100nm 之间,在另一个优选实施例中为 100nm 至 500nm ,在单独的优选实施例中为 500nm 至 1000nm ,在另一优选实施例中为 $1\mu\text{m}$ (即 1000nm)至 $2\mu\text{m}$,在单独的优选实施例中为 $2\mu\text{m}$ 至 $3\mu\text{m}$,在另一个优选实施例中为 $3\mu\text{m}$ 至 $5\mu\text{m}$,在单独的优选实施例中为 $5\mu\text{m}$ 至 $10\mu\text{m}$,在另一优选实施例中为 $10\mu\text{m}$ 至 $50\mu\text{m}$,在单独的优选实施例中为 $50\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$,在单独的优选实施例中为 $100\mu\text{m}$ 至 $175\mu\text{m}$,在单独的优选实施例中为 $175\mu\text{m}$ 至 $300\mu\text{m}$ 。

[0191] 通过不精确的压力压成均匀的薄流体层

[0192] 在本发明的某些实施例中,通过使用具有不精确力的按压来形成均匀的薄流体样品层。术语“不精确的压力”没有附细节,在此加上不精确压力的定义。如本文所用,在力(例

如“不精确压力”)的上下文中术语“不精确”是指这样的力:

[0193] (a) 具有在力被施加时不确定或不能精确地预测的大小; (b) 压强在 $0.01\text{kg}/\text{cm}^2$ (平方厘米) 到 $100\text{kg}/\text{cm}^2$ 范围内, (c) 从一次施加到下一次施加, 力的大小不同, (d) (a) 和 (c) 中力的不精确性 (即变化) 至少为实际施加的总力的20%。

[0194] 人手可以施加不精确的力, 例如, 通过将物体捏合在拇指和食指之间, 或者通过用拇指和食指捏合和摩擦物体。

[0195] 在一些实施例中, 手压的不精确力具有 $0.01\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $0.1\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $0.5\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $1\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $2\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 kg/cm^2 、 $5\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $10\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $20\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $30\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $40\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $50\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $60\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $100\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $150\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $200\text{kg}/\text{cm}^2$, 或任何两个值之间的范围的压强; 并且优选范围是 $0.1\text{kg}/\text{cm}^2$ 至 $0.5\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $0.5\text{kg}/\text{cm}^2$ 至 $1\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $1\text{kg}/\text{cm}^2$ 至 $5\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $5\text{kg}/\text{cm}^2$ 至 $10\text{kg}/\text{cm}^2$ (压强)。

[0196] 减少干扰

[0197] PI-1对于含有分析物和干扰元素的样品, 本发明通过包含以下的方法减少干扰元素对与分析物相关的信号的干扰:

[0198] (a) 使所述样品含有分析物和一种或多种干扰元素, 其中所述干扰元素聚集到所述样品的区域中, 这使得所述区域 (“干扰元素富集区”) 中的干扰元素浓度显著高于所述样品的其它区域 (“干扰元素匮乏区”);

[0199] (b) 识别样品的至少一部分中的干扰元素匮乏区; 以及

[0200] (c) 测量干扰元素匮乏区中与分析物相关的信号 (“分析物信号”)。

[0201] 在PI-1的方法的一些实施例中, IE匮乏区的识别可以通过对样品的至少一部分进行成像和图像分析 (例如, 使用软件) 来实现。

[0202] 在PI-1的方法的一些实施例中, 步骤 (b) 和 (c) 同时进行。

[0203] 在PI-1的方法的一些实施例中, 步骤 (b) 和 (c) 在不同的时间进行。

[0204] 在某些实施例中, 如图2所示, 最初干扰元素在样品中统计上基本均匀地分布, 但是稍后干扰元素 (IE) 聚集成IE富集区和IE匮乏区。聚集可以 (a) 在不使用任何另外的聚集试剂的情况下自然发生, 或 (a) 通过向样品中加入聚集试剂而发生。

[0205] 自然聚集的一个示例是全血样品, 其中来自人体的新鲜血液中的红细胞和血小板将自然聚集 (如果没有加入抗聚集剂)。

[0206] 在一些实施例中, 其还包含识别干扰元素 (IE) 富集区并测量与IE富集区中的分析物相关的信号的步骤。

[0207] 微区

[0208] 在一些实施例中, 样品中的干扰元素匮乏区和/或富集区是微区。这里, 术语“微区”是指每个干扰元素匮乏区和/或富集区具有800微米或以下的平均尺寸。

[0209] 在某些实施例中, 只有干扰元素匮乏区或只有干扰元素高区是微区。在某些实施例中, 干扰元素匮乏区和干扰元素高区都是微区, 并且干扰元素匮乏区和富集区混合在一起。

[0210] 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品中的干扰元素匮乏区和/或富集区形成一个或多个微区, 并且其中微区是干扰元素匮乏区或平均尺寸为 $800\mu\text{m}$ 或以下的区域。

[0211] 在一些实施例中,每个微区的平均尺寸小于 $1\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 、 $100\mu\text{m}$ 、 $200\mu\text{m}$ 、 $250\mu\text{m}$ 、 $500\mu\text{m}$ 、 $600\mu\text{m}$ 、 $700\mu\text{m}$ 或 $800\mu\text{m}$,或在任何两个值之间的范围内。在某些实施例中,一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $700\mu\text{m}$ 或以下。在某些实施例中,一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $600\mu\text{m}$ 或以下。在某些实施例中,一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $500\mu\text{m}$ 或以下。在某些实施例中,一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $250\mu\text{m}$ 或以下。在某些实施例中,一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $100\mu\text{m}$ 或以下。在某些实施例中,一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $50\mu\text{m}$ 或以下。在某些实施例中,一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $10\mu\text{m}$ 或以下。在某些实施例中,一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $1\mu\text{m}$ 或以下。

[0212] 在一些实施例中,一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $1-800\mu\text{m}$ 、 $50-800\mu\text{m}$ 、 $100-800\mu\text{m}$ 、 $250-800\mu\text{m}$ 、 $500-800\mu\text{m}$ 或 $600-800\mu\text{m}$ 。在某些实施例中,一个或多个微区各自具有的平均尺寸为 $1-800\mu\text{m}$ 、 $1-700\mu\text{m}$ 、 $1-600\mu\text{m}$ 、 $1-500\mu\text{m}$ 、 $1-250\mu\text{m}$ 、 $1-100\mu\text{m}$ 、 $1-50\mu\text{m}$ 、 $1-25\mu\text{m}$ 或 $1-10\mu\text{m}$ 。

[0213] 分析物浓度确定

[0214] 根据本发明,通过测量与IE匮乏区中的分析物相关的信号并测量该特定IE匮乏区的体积来测量样品中分析物的浓度。

[0215] 根据本发明,通过测量与几个IE匮乏区中的分析物相关的信号并测量几个IE匮乏区的体积来确定样品中分析物的浓度。

[0216] 根据本发明,在用于测量一个或多个IE匮乏区的体积的一些实施例中,测量IE匮乏区的面积和高度。

[0217] 根据本发明,在用于测量一个或多个IE匮乏区的体积的一些实施例中,将样品夹在使样品具有均匀厚度的两个板之间,并且测量IE匮乏区的厚度和面积。

[0218] 根据本发明,在用于测量一个或多个IE匮乏区的体积的一些实施例中,将样品夹在两个板之间,这两个板使得样品具有均匀的厚度,其中通过放置在一个或两个板的表面上的间隔件预先确定样品厚度,同时测量IE匮乏区的面积。

[0219] 根据本发明,在一些实施例中,IE匮乏区的面积的测量是通过相机进行的。

[0220] 在一些实施例中,样品具有的均匀厚度为 500nm 或以下、 1000nm 或以下、 $2\mu\text{m}$ (微米)或以下、 $5\mu\text{m}$ 或以下、 $10\mu\text{m}$ 或以下、 $20\mu\text{m}$ 或以下、 $50\mu\text{m}$ 或以下、 $100\mu\text{m}$ 或以下、 $150\mu\text{m}$ 或以下、 $200\mu\text{m}$ 或以下、 $300\mu\text{m}$ 或以下、 $500\mu\text{m}$ 或以下、 $800\mu\text{m}$ 或以下、 1mm (毫米)或以下、 2mm 或以下、 3mm 或以下、 5mm 或以下、 10mm 或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。在一些实施例中,样品具有的横向尺寸为 0.1mm^2 或以下、 0.2mm^2 或以下、 0.5mm^2 或以下、 1mm^2 或以下、 2mm^2 或以下、 5mm^2 或以下、 10mm^2 或以下、 20mm^2 或以下、 50mm^2 或以下、 100mm^2 或以下、 200mm^2 或以下、 500mm^2 或以下、 1000mm^2 或以下、 2000mm^2 或以下、 5000mm^2 或以下、或 10000mm^2 或以下,或在任何两个值之间的范围内。在一些实施例中,样品的厚度由样品保持器中的间隔件(例如QMAX装置)来调节;在某些实施例中,样品的厚度与间隔件的高度相同。样品的横向面积可以通过成像器捕获的面积和放大水平来计算。在一些实施例中,具有已知分析物浓度和相应信号强度的工作曲线可用于基于来自样品的信号强度或来自样品的干扰元素匮乏区的信号强度来确定样品中分析物的浓度。

[0221] 所述装置和方法使用成像器和软件,所述成像器和软件被配置为识别(a)所述样

品中由所述一种或多种干扰元素占据的区域(“干扰元素富集区”),和/或(b)所述样品中未由所述一种或多种干扰元素占据的区域(“干扰元素匮乏区”)。成像器和软件在干扰元素富集区和干扰元素匮乏区之间的“虚拟分离”有助于减少来自干扰元素的干扰,用于分析与分析物相关的信号。

[0222] 本发明的另一方面提供了用于改善样品分析期间干扰元素的干扰消除的装置/设备和方法,其中所述样品包含或被提供有被配置为诱导干扰元素聚集的聚集剂。干扰元素的聚集有助于限制干扰元素的地理分布,从而有助于减少来自干扰元素的干扰。

[0223] 本发明的又一方面提供了用于在样品分析期间减少和/或消除来自干扰元素的干扰的装置/设备和方法,其中样品被两个板压缩并限定在薄样品层中。样品厚度的减小提高了样品分析的速度,并有利于干扰元素富集区和干扰元素匮乏区之间的分离。

[0224] 本发明的另一方面提供了用于通过识别和区分干扰元素富集区和干扰元素匮乏区来减少和/或消除来自干扰元素的干扰的装置/设备和方法。在一些实施例中,本文公开的装置/设备和方法集中于与干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号,并且使用这样的信号作为样品中分析物的存在和/或浓度的更好反映。

[0225] 3. 示例性实施例

[0226] 图1提供了示出本发明的一些实施例的示意图。图(A)示出了包含检测器、成像器和保持样品的样品保持器的设备。图(B)示出了由图(A)所示的设备获取的样品的图像的示例性图示,说明了干扰元素、干扰元素富集区和干扰元素匮乏区。在图1和2中,圆圈中的“A”是指分析物并说明了分析物的分布。

[0227] 如图1图(A)所示,该设备包含检测器、成像器和保持样品的样品保持器。在一些实施例中,成像器是独立于检测器但连接到检测器的装置。在一些实施例中,成像器是独立于检测器但不连接到检测器的装置。在一些实施例中,成像器是检测器的一部分,但是在结构上不集成在主检测器主体中。在一些实施例中,成像器是检测器的一部分并且集成在主检测器主体中。在一些实施例中,成像器包含相机。在一些实施例中,检测器包含移动装置。在某些实施例中,检测器是智能电话。在某些实施例中,成像器是集成在智能电话中的相机。

[0228] 图4示出了示例性流程图,其说明了进行减少干扰元素影响的测定的过程。如图4所示,在一些实施例中,该方法包含:

[0229] i. 获取样品保持器;

[0230] ii. 在样品保持器中沉积含有分析物和一种或多种干扰元素的样品;

[0231] iii. 用成像器和软件成像和识别(a)样品中被一种或多种干扰元素占据的区域(“干扰元素富集区”)的干扰元素浓度小于和/或(b)样品中未被所述一种或多种干扰元素占据的另一区域(“无干扰元素匮乏区”)和/或(b)干扰元素富集区;以及

[0232] iv. 测量与干扰元素富集区和/或无干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。

[0233] 在一些实施例中,测量与干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。在一些实施例中,该方法还包含基于与干扰元素富集区和/或干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号来计算样品中的分析物浓度。在一些实施例中,该方法还包含基于与干扰元素匮乏区中与分析物相关的信号来计算样品中的分析物的浓度。

[0234] 示例-1. 干扰消除测定(IRA)测试新鲜血液中葡萄糖水平

[0235] 在此我们描述了根据本发明的一个实施例的用于测试新鲜血液中葡萄糖水平的

干扰消除测定 (IRA) 的实验。

[0236] 在该实验中,该装置包含第一板和第二板。第一板具有 $24\text{mm} \times 32\text{mm}$ 的尺寸,1mm的厚度,由表面粗糙度为约 $5\mu\text{m}$ 的白色不透明聚苯乙烯制成。第二板具有 $22\text{mm} \times 25\text{mm}$ 的尺寸,0.175mm的厚度,由顶部具有柱阵列的透明PMMA制成。柱阵列具有 $30 \times 40\mu\text{m}$ 的柱尺寸,80 μm 的柱间距和10 μm 的柱高度。

[0237] 用葡萄糖比色试剂阵列涂覆第二板。葡萄糖比色试剂含有在纯水中的具有200u/mL的G0酶、具有200u/mL的HRP酶、具有20mM的4-AAP、具有20mM的T00S。比色试剂阵列具有 $20\text{mm} \times 20\text{mm}$ 的尺寸,通过典型的液点印刷机印刷。阵列中每个液滴具有2.5nL的体积,500 μm 的周期。然后将第二板在暗室中风干5分钟。

[0238] 用于IRA的读取器构建在iphone6s上,具有在相机之前的成像透镜(焦距4mm)和在iphone LED之前的侧面发射光纤,以在其下面的装置上产生均匀的照明。

[0239] 用于测试的样品是没有任何抗凝剂的新鲜血液,葡萄糖浓度为24mM、15mM、9mM、6.5mM和4mM。

[0240] 根据以下程序进行实验:

[0241] 1. IRA QMAX测定。

[0242] 在第一板的中心滴入2 μL 具有不同葡萄糖水平如24mM、15mM、9mM、6.5mM和4mM的新鲜血液。立即用手将第二板按压到第一板上,使比色试剂侧面向血液。在测试之前,将装置在室温下孵育3分钟。

[0243] 2. 成像。

[0244] 在没有任何洗涤的情况下,通过上述iphone 6s设置拍摄装置的亮场图像。图E2示出了用IRA QMAX装置测试葡萄糖水平为24mM、15mM、9mM、6.5mM和4mM的新鲜血液的明亮场的示例性图片。

[0245] 如图所示,我们发现,在该示例性实验中,装置的亮场图像具有两个清晰的分离区域。如图所示,一个区域是具有相对深色的血细胞聚集区域。另一个区域是没有任何细胞的血浆区域。

[0246] 3. 分析。

[0247] 软件将血浆区域与血细胞聚集区域分开,并平均血浆区域的颜色强度。血液的葡萄糖水平与血浆区域中的平均颜色强度直接相关。

[0248] 4. 样品保持器

[0249] 在一些实施例中,样品保持器包含配置为保持样品的孔。每个孔的深度可以是500nm或以下、1000nm或以下、2 μm (微米)或以下、5 μm 或以下、10 μm 或以下、20 μm 或以下、50 μm 或以下、100 μm 或以下、150 μm 或以下、200 μm 或以下、300 μm 或以下、500 μm 或以下、800 μm 或以下、1mm(毫米)或以下、2mm或以下、3mm或以下、5mm或以下、10mm或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。每个孔的宽度可以是1 μm 或以下、2 μm 或以下、5 μm 或以下、10 μm 或以下、20 μm 或以下、50 μm 或以下、100 μm 或以下、150 μm 或以下、200 μm 或以下、300 μm 或以下、500 μm 或以下、800 μm 或以下、1mm(毫米)或以下、2mm或以下、3mm或以下、5mm或以下、10mm或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

[0250] 在一些实施例中,该样品保持器包含第一板、第二板以及间隔件,其中所述间隔件被配置为当所述板被彼此挤压时调节所述板之间的间隙,从而将所述样品压缩成薄层。在

某些实施例中,样品保持器是2016年9月14日提交的PCT/US2016/051775中所描述的QMAX装置(或CROF装置),出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0251] 在一些实施例中,该样品保持器包含QMAX卡(Q卡),其包含第一板、第二板和间隔件,其中所述间隔件被配置为当所述板被彼此挤压时调节所述板之间的间隙,从而将所述样品压缩成薄层。在某些实施例中,Q卡的第一板和第二板通过铰链连接,铰链允许两个板彼此相对枢转。

[0252] 图3提供了示出本发明的一些实施例的示意图,说明了检测器、成像器和保持样品的样品保持器,其中样品保持器是QMAX卡(Q卡,Q:量化;M:放大;A:加入试剂;X:加速;也称为压缩调节开放流(CROF)装置。

[0253] 如图3所示,Q卡包含第一板和第二板,这两个板可相对移动到不同的构造,包括开放构造和闭合构造。在图中描绘了闭合构造,其中样品(未示出)被两个板压缩成薄层。在一些实施例中,该薄层的厚度是100nm或以下、500nm或以下、1 μ m(微米)或以下、2 μ m或以下、5 μ m或以下、10 μ m或以下、20 μ m或以下、50 μ m或以下、100 μ m或以下、200 μ m或以下、500 μ m或以下、1mm或以下、2mm或以下、5mm或以下、10mm或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。在优选实施例中,该薄层的厚度是1 μ m或以下、2 μ m或以下、5 μ m或以下、10 μ m或以下、20 μ m或以下、50 μ m或以下、100 μ m或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

[0254] 5. 样品厚度

[0255] 限制样品厚度可以提供减少干扰元素影响的优点,即使当干扰元素已经聚集到干扰元素富集(IER)和干扰元素匮乏(IEP)区时。这是因为对于较厚的样品,IER区和IEP区可以在厚度方向上重叠。

[0256] 为了仅检测来自干扰元素匮乏区或富集区的信号,非常希望减少或消除沿样品厚度方向IE匮乏区和富集区之间的空间重叠。减少和消除重叠的一种方法是使用薄的样品厚度。获得薄样品厚度的一种方法是使用两个板以将样品限制成薄厚度,其中两个板可以是(a)固定的,其中样品通过流动进入板之间的空间,和(b)相对于彼此可移动的,其中样品可以被压缩成薄层。

[0257] 在一些实施例中,样品具有的均匀厚度为500nm或以下、1000nm或以下、2 μ m(微米)或以下、5 μ m或以下、10 μ m或以下、20 μ m或以下、50 μ m或以下、100 μ m或以下、150 μ m或以下、200 μ m或以下、300 μ m或以下、500 μ m或以下、800 μ m或以下、1mm(毫米)或以下、2mm或以下、3mm或以下、5mm或以下、10mm或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

[0258] 在某些优选实施例中,样品具有的均匀厚度为500nm或以下、1000nm或以下、2 μ m(微米)或以下、5 μ m或以下、10 μ m或以下、20 μ m或以下、50 μ m或以下、100 μ m或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

[0259] 在某些优选实施例中,样品具有的均匀厚度为500nm或以下、1000nm或以下、2 μ m(微米)或以下、5 μ m或以下、10 μ m或以下、20 μ m或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

[0260] 在一些实施例中,将样品的至少一部分压缩成薄层,对于样品的特定部分,其具有的平均厚度为500 μ m或以下、400 μ m或以下、300 μ m或以下、200 μ m或以下、175 μ m或以下、150 μ m或以下、125 μ m或以下、100 μ m或以下、75 μ m或以下、50 μ m或以下、40 μ m或以下、30 μ m或以下、20 μ m或以下、10 μ m或以下、5 μ m或以下、4 μ m或以下、3 μ m或以下、2 μ m或以下、1.8 μ m或以下、1 μ m或

以下、0.5 μm 或以下、0.2 μm 或以下、0.1 μm 或以下、50nm或以下、20nm或以下、10nm或以下,或在任何两个值之间的范围内,仅存在干扰富集区。

[0261] 在一些实施例中,将样品的至少一部分压缩成薄层,对于样品的特定部分,其具有的平均厚度为500 μm 或以下、400 μm 或以下、300 μm 或以下、200 μm 或以下、175 μm 或以下、150 μm 或以下、125 μm 或以下、100 μm 或以下、75 μm 或以下、50 μm 或以下、40 μm 或以下、30 μm 或以下、20 μm 或以下、10 μm 或以下、5 μm 或以下、4 μm 或以下、3 μm 或以下、2 μm 或以下、1.8 μm 或以下、1.5 μm 或以下、1 μm 或以下、0.5 μm 或以下、0.2 μm 或以下、0.1 μm 或以下、50nm或以下、20nm或以下、10nm或以下,或在任何两个值之间的范围内,仅存在干扰匮乏区。

[0262] 在一些实施例中,将样品的至少一部分压缩成薄层,其具有的平均厚度为0.5-2 μm 、0.5-3 μm 、0.5-5 μm 、0.5-10 μm 、0.5-20 μm 、0.5-30 μm ,或0.5-50 μm 。

[0263] 在某些实施例中,将样品的至少一部分压缩成薄层,其具有的平均厚度为500 μm 或以下、200 μm 或以下、100 μm 或以下、50 μm 或以下、25 μm 或以下、10 μm 或以下、5 μm 或以下、3 μm 或以下、2 μm 或以下、1 μm 或以下、500nm或以下、100nm或以下,或在任何两个值之间的范围内。

[0264] 在某些实施例中,将样品的至少一部分压缩成平均厚度为0.5-2 μm 、0.5-3 μm 或0.5-5 μm 的薄层。在某些实施例中,均匀厚度层的平均厚度在2 μm 至2.2 μm 的范围内并且样品是血液。在某些实施例中,均匀厚度层的平均厚度在2.2 μm 至2.6 μm 的范围内并且样品是血液。在某些实施例中,均匀厚度层的平均厚度在1.8 μm 至2 μm 的范围内并且样品是血液。在某些实施例中,均匀厚度层的平均厚度在2.6 μm 至3.8 μm 的范围内并且样品是血液。在某些实施例中,均匀厚度层的平均厚度在1.8 μm 至3.8 μm 的范围内,并且样品是没有被另一种液体稀释的全血。

[0265] 在一些实施例中,均匀厚度层的平均厚度约等于样品中分析物的最小尺寸。

[0266] 在一些实施例中,最终样品厚度装置被配置为在300秒或更短时间内分析样品。在一些实施例中,最终样品厚度装置被配置为在180秒或更短时间内分析样品。在一些实施例中,最终样品厚度装置被配置为在60秒或更短时间内分析样品。在一些实施例中,在闭合构造下,最终样品厚度装置被配置为在30秒或更短时间内分析样品。

[0267] 6. IE富集区和IE匮乏区

[0268] IE、IE富集区和IE匮乏区可以是任何尺度,例如但不限于纳米尺度、微米尺度或毫米尺度。例如,在一些实施例中,IE富集区和/或IE匮乏区具有的横向尺寸为小于10nm、50nm、100nm、500 μm 、1 μm 、5 μm 、10 μm 、50 μm 、100 μm 、500 μm 、1mm、5mm、10mm、50mm、100mm或500mm,或在任何两个值之间的范围内。

[0269] 在一些实施例中,IE富集区被定义为具有至少50%、60%、70%、80%、90%或95%的由IE覆盖的横向区域的区域,其中IE基本上连接。基本上IE区域被定义为具有至少70%、80%、90%或95%的由IE覆盖的横向区域的区域。

[0270] 在一些实施例中,IE匮乏区被定义为具有至多50%、40%、30%、20%、10%或5%的由IE覆盖的横向区域的区域。基本上IE匮乏区被定义为具有至多30%、20%、10%或5%的由IE覆盖的横向区域的区域。

[0271] 在一些实施例中,IE富集区和IE匮乏区由这些区中IE的相对浓度定义。在某些实施例中,IE富集区中IE浓度与IE匮乏区中IE浓度的比例等于或大于10000:1、等于或大于1000:1、等于或大于500:1、等于或大于100:1、等于或大于50:1、等于或大于20:1、等于或大

于10:1、等于或大于5:1、或等于或大于2:1,或在任何两个值之间的范围内。

[0272] 7. 样品和分析物

[0273] 在一些实施例中,在均相测定中待检测的分析物包括但不限于细胞、病毒、蛋白质、肽、DNA、RNA、寡核苷酸,以及其任何组合。

[0274] 在一些实施例中,本发明发现用于检测疾病或疾病状态的生物标记物。在某些情况下,本发明发现了用于检测生物标记物的用途,所述生物标记物用于表征用于药物发现和疫苗开发的细胞信号途径和胞内通讯。例如,本发明可用于检测和/或定量患病、健康或良性样品中生物标记物的量。在某些实施例中,本发明可用于检测传染病或疾病状态的生物标记物。在一些情况下,生物标记物可以是分子生物标记物,例如但不限于蛋白质、核酸、碳水化合物、小分子等。本发明可用于诊断测定,例如但不限于以下:检测和/或定量生物标记物,如上所述;筛选测定,其中定期测试无症状对象的样品;预后测定,其中生物标记物的存在和/或量用于预测可能的病程;分层测定,其中可以预测对象对不同药物治疗的反应;功效测定,其中监测药物治疗的功效;等等。

[0275] 本发明应用于(a)与某些疾病阶段相关的化合物或生物分子的检测、纯化和定量,所述疾病例如传染病和寄生虫病、损伤、心血管疾病、癌症、精神障碍、神经精神障碍和器质性疾病(例如肺病、肾病), (b)来自环境(例如水、土壤)或生物样品(例如组织、体液)的微生物(例如病毒、真菌和细菌)的检测、纯化和定量, (c)对食品安全或国家安全造成危害的化合物或生物样品(例如有毒废物、炭疽)的检测、定量, (d)在医学或生理监测器中的生命参数(例如葡萄糖、血氧水平、总血细胞计数)的定量, (e)来自生物样品(例如细胞、病毒、体液)的特异性DNA或RNA的检测和定量, (f)用于基因组分析的染色体和线粒体中DNA的遗传序列的测序和比较,或(g)检测反应产物(例如在药物合成或纯化期间)。

[0276] 在一些实施例中,液体样品由选自由以下各项组成的组的生物样品制成:羊水、房水、玻璃体液、血液(例如、全血、分馏的血液、血浆或血清)、母乳、脑脊髓液(CSF)、耳垢(耳屎)、乳糜、食糜、内淋巴、外淋巴、粪便、呼吸、胃酸、胃液、淋巴液、粘液(包括鼻引流和痰)、心包液、腹膜液、胸膜液、脓液、风湿液、唾液、呼出的冷凝物、皮脂、精液、痰液、汗液、滑液、泪液、呕吐物、尿液,以及其任何组合。

[0277] 在一些实施例中,样品是来自选自由以下各项组成的组的来源的环境液体样品:河流、湖泊、池塘、海洋、冰川、冰山、雨、雪、污水、水库、自来水或饮用水,来自土壤、堆肥、砂、岩石、混凝土、木材、砖、污水的固体样品,以及其任何组合。

[0278] 在一些实施例中,该样品是来自选自由以下各项组成的组的来源的环境气态样品:空气、水下排气孔、工业排气、车辆排气,以及其任何组合。

[0279] 在一些实施例中,该样品是选自由以下各项组成的组的食物样品:原料、熟食品、植物和动物来源的食品、经预处理的食品、部分或完全处理的食品,以及其任何组合。

[0280] 8. 测定类型和信号

[0281] 本发明的装置、设备、试剂盒和方法可用于各种类型的测定,包括但不限于免疫测定、免疫化学测定、免疫组织化学测定、免疫细胞化学测定、免疫印迹测定、免疫沉淀测定、核酸测定、核酸杂交测定、Northern印迹测定、Southern印迹测定、DNA足迹测定、微阵列、核酸测序、聚合酶链式反应(PCR)测定、连接测定、克隆测定、比浊法测定和细胞聚集测定及其任何变体或组合。

[0282] 在一些实施例中,所述测定是夹心测定,其中捕获剂和检测剂被配置为在其不同位置结合分析物,形成捕获剂-分析物-检测剂夹心。

[0283] 在一些实施例中,所述测定是竞争性测定,其中分析物和检测剂彼此竞争结合捕获剂。

[0284] 在一些实施例中,所述测定是用于确定几种血浆蛋白水平的比浊法测定,例如但不限于免疫球蛋白M、免疫球蛋白G和/或免疫球蛋白A。

[0285] 在一些实施例中,所述测定是免疫测定,其中通过抗体-抗原相互作用检测蛋白质分析物。在一些实施例中,所述测定是核酸测定,其中通过与互补寡核苷酸探针杂交检测核酸(例如:DNA或RNA)。

[0286] 在一些实施例中,所述测定利用光信号作为读数。在一些实施例中,所述测定利用磁信号作为读数。在一些实施例中,所述测定利用电信号作为读数。在一些实施例中,测定利用任何其它形式的信号作为读数。

[0287] 在一些实施例中,来自测定的光信号是选自光致发光、电致发光和电化学发光的发光。在一些实施例中,光信号是光吸收、反射、透射、衍射、散射或扩散。在一些实施例中,光信号是表面拉曼散射。在一些实施例中,电信号是选自电阻、电容和电感中的电阻抗。在一些实施例中,磁信号是磁弛豫。在一些实施例中,信号是前述信号形式的任何组合。

[0288] 本发明的另一方面是提供具有用于均相测定的多路复用能力的装置和方法。

[0289] 在一些实施例中,样品包含多于一种感兴趣的分析物,并且需要使用相同的装置(“多路复用”)同时检测多于一种分析物。

[0290] 除了免疫测定,本发明还可用于均相核酸杂交测定。

[0291] 在一些实施例中,在核酸杂交测定中,捕获剂是寡核苷酸或寡聚物捕获探针。在本发明的一些实施例中,浓缩表面、突出或珠粒涂覆有捕获探针。捕获探针与核酸分析物的一部分互补,因此将分析物捕获到表面。此外,分析物与标记的检测探针结合,该探针与分析物的另一部分互补。

[0292] 本发明的一个方面提供了一种用浓缩珠粒进行均相测定的装置。在一些实施例中,该装置包含第一板、第二板和间隔件。在一些实施例中,板可相对于彼此移动成不同的构造,其包括开放构造和闭合构造;在一些实施例中,每个板在其各自的内表面上具有用于接触怀疑包含分析物的样品的样品接触区域。在一些实施例中,所述板中的一个或两个包含所述间隔件,所述间隔件中的至少一个在所述样品接触区域内,且所述间隔件具有预定的基本上均匀高度。在一些实施例中,板中的一个或两个在各自的内表面上包含多个其上固定有捕获剂的珠粒,其中捕获剂能够结合并固定分析物。在一些实施例中,所述板中的一个或两个在各自的内表面上包含检测剂,所述检测剂被配置为在接触样品时溶解在样品中并结合分析物。

[0293] 在一些实施例中,本发明的装置、设备和方法可用于通过使用表面扩增层来产生均相测定。在某些实施例中,该样品可以被施加到该层上并且结合到该层上;在某些实施例中,干扰元素(IE)聚集随之发生。在一些实施例中,具有相关软件的成像器和检测器可用于测量和分析IE乏乏区中的信号。在一些实施例中,扩增层可以是柱点天线阵列(D2PA)。在美国专利号9,182,338和9,013,690中公开和/或描述了扩增层的一些实施例,其全部内容出于所有目的并入本文。

[0294] 9. 聚集剂

[0295] 在某些实施例中, 聚集试剂包括但不限于纤维蛋白原 (及其亚基)、凝血酶和凝血酶原、某些葡聚糖组分 (例如Dx-500、Dx-100和Dx-70)、聚(乙二醇)或聚乙烯吡咯烷酮(PVP, 例如PVP-360和PVP-40), 或其任何组合。

[0296] 10. 应用

[0297] 本发明应用于 (a) 与某些疾病阶段相关的化合物或生物分子的检测、纯化和定量, 所述疾病例如传染病和寄生虫病、损伤、心血管疾病、癌症、精神障碍、神经精神障碍和器质性疾病 (例如肺病、肾病), (b) 来自环境 (例如水、土壤) 或生物样品 (例如组织、体液) 的微生物 (例如病毒、真菌和细菌) 的检测、纯化和定量, (c) 对食品安全或国家安全造成危害的化合物或生物样品 (例如有毒废物、炭疽) 的检测、定量, (d) 在医学或生理监测器中的生命参数 (例如葡萄糖、血氧水平、总血细胞计数) 的定量, (e) 来自生物样品 (例如细胞、病毒、体液) 的特异性DNA或RNA的检测和定量, (f) 用于基因组分析的染色体和线粒体中DNA的遗传序列的测序和比较, 或 (g) 检测反应产物 (例如在药物合成或纯化期间)。

[0298] 在一些实施例中, 液体样品由选自由以下各项组成的组的生物样品制成: 羊水、房水、玻璃体液、血液 (例如、全血、分馏的血液、血浆或血清)、母乳、脑脊髓液 (CSF)、耳垢 (耳屎)、乳糜、食糜、内淋巴、外淋巴、粪便、呼吸、胃酸、胃液、淋巴液、粘液 (包括鼻引流和痰)、心包液、腹膜液、胸膜液、脓液、风湿液、唾液、呼出的冷凝物、皮脂、精液、痰液、汗液、滑液、泪液、呕吐物、尿液, 以及其任何组合。

[0299] 在一些实施例中, 样品是来自选自由以下各项组成的组的来源的环境液体样品: 河流、湖泊、池塘、海洋、冰川、冰山、雨、雪、污水、水库、自来水或饮用水, 来自土壤、堆肥、砂、岩石、混凝土、木材、砖、污水的固体样品, 以及其任何组合。

[0300] 在一些实施例中, 该样品是来自选自由以下各项组成的组的来源的环境气态样品: 空气、水下排气孔、工业排气、车辆排气, 以及其任何组合。

[0301] 在一些实施例中, 该样品是选自由以下各项组成的组的食物样品: 原料、熟食品、植物和动物来源的食品、经预处理的食品、部分或完全处理的食品, 以及其任何组合。

[0302] 示例:

[0303] 图1的图 (B) 示出了通过图 (A) 中所示的设备获取的样品的图像的示例性图示, 说明了干扰元素、干扰元素富集区和干扰元素匮乏区。

[0304] 在一些实施例中, 如果不采取附加步骤, 则干扰元素可能干扰来自样品的信号。干扰元素可以是细胞、组织、分子、化合物、有机内构建体 (例如灰尘或气泡), 或其任何组合或混合物。在一些实施例中, 干扰元素大量存在于样品中。在一些实施例中, 干扰元素是稀疏的和/或分散的。在一些实施例中, 干扰元素阻断、减少、衰减、破坏和/或覆盖来自分析物的信号。在某些实施例中, 来自干扰元素的干扰是由于干扰元素的物理、化学和/或生物学特性。样品中的特定实体是否被认为是干扰元素也取决于测定的性质和目的。例如, 在某些测定中, 血液样品中的红细胞被认为是干扰来自血浆或白细胞中分析物的信号的检测和/或测量的干扰元素。然而, 在某些测定中, 当分析物与 (或是) 红细胞结合时, 红细胞不被认为是干扰元素。

[0305] 在一些实施例中, 样品中的干扰元素可以与样品的其余部分区分开。在一些实施例中, 干扰元素在样品沉积在样品保持器中之后聚集, 便于干扰元素的区分。在一些实施例

中,生物/化学反应在样品沉积期间和/或之后发生。在一些实施例中,生物/化学反应导致显示颜色和/或产生信号。在某些实施例中,反应是比色反应,且样品在反应过程中显示特定颜色。在某些实施例中,反应是荧光反应,且样品在被刺激时提供荧光信号。在一些实施例中,干扰元素的存在干扰来自反应的信号的检测和/或测量。

[0306] 如图1的图(B)所示,在一些实施例中,样品具有干扰元素富集区和干扰元素匮乏区。在某些实施例中,干扰元素聚集;在某些实施例中,干扰元素不聚集。虽然聚合可以有助于识别和区分干扰元素富集区和干扰匮乏区,但是聚合不是这里公开的装置/设备和方法的要求。

[0307] 在一些实施例中,干扰元素富集区具有由干扰元素覆盖的至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%的区域。在某些实施例中,干扰元素富集区具有由干扰元素覆盖的至少70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%的区域。

[0308] 在一些实施例中,干扰元素匮乏区具有由干扰元素覆盖的小于50%、40%、30%、20%、10%、5%、1%或0.1%的区域。在某些实施例中,干扰元素匮乏区具有由干扰元素覆盖的小于25%、20%、15%、10%、5%、1%或0.1%的区域。

[0309] 在一些实施例中,在样品中存在单个干扰元素富集区。在某些实施例中,在样品中存在单个干扰元素匮乏区。

[0310] 在某些实施例中,成像器被配置为识别和区分干扰元素富集区和干扰元素匮乏区。在某些实施例中,通过干扰元素的聚集,与其中没有干扰元素聚集的样品相比,成像器更容易识别和区分干扰元素富集区和干扰元素匮乏区。成像器可与软件相关联,所述软件包括可引导成像器和/或其相关结构执行某些动作的一系列指令。

[0311] 在一些实施例中,检测器被配置为检测与干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。在某些实施例中,检测器被配置为检测与干扰元素富集区中的分析物相关的信号。在某些实施例中,检测器被配置为检测与两个区域中的分析物相关的信号。如上所述,在某些实施例中,成像器是检测器的一部分。借助于干扰元素匮乏区和富集区的分离,检测器包含硬件和软件,其被配置为:1) 区分从干扰元素匮乏区和富集区发出的信号,具有读取和分析从两个区域发出的信号的能力;或2) 单独读取和分析从干扰元素匮乏区或富集区发出的信号。

[0312] 在某些实施例中,检测器用于计算样品中分析物的浓度。在某些实施例中,将样品压缩成具有可测量厚度的薄层。在某些实施例中,将样品压缩成具有均匀厚度层(例如通过Q卡)。例如,在某些实施例中,Q卡包含间隔件,所述间隔件在板彼此挤压时确定板之间的间隙,从而在样品位于板之间时确定样品的厚度。当样品的厚度可用时,在某些实施例中,样品(或样品的一部分)的体积可以通过测量相关面积(例如整个样品区域、干扰元素富集区、和/或干扰元素匮乏区)来确定。

[0313] 在某些实施例中,样品是以下的原始、稀释或加工形式:体液、粪便、羊水、房水、玻璃体液、血液、全血、分馏的血液、血浆、血清、母乳、脑脊髓液、耳垢、乳糜、食糜、内淋巴、外淋巴、粪便、胃酸、胃液、淋巴液、粘液、鼻引流液、痰液、心包液、腹膜液、胸膜液、脓液、风湿液、唾液、皮脂、精液、痰液、汗液、滑液、泪液、呕吐物、尿液或呼出的冷凝物。在某些实施例中,样品是血液的原始、稀释或加工形式。在某些实施例中,样品包含全血。

[0314] 在某些实施例中,样品包含诱导干扰元素聚集的聚集剂。在某些实施例中,聚集剂

包含:纤维蛋白原(及其亚基)、凝血酶和凝血酶原、某些葡聚糖组分(例如Dx-500、Dx-100和Dx-70)、聚(乙二醇)或聚乙烯吡咯烷酮(PVP,例如PVP-360和PVP-40),或其任何组合。

[0315] 在一些实施例中,聚集剂被配置为在1、2、5、10、20、30或60分钟内或在任何两个值之间的时间范围内诱导所述样品中至少50%、60%、70%、80%、90%或95%的红细胞聚集。

[0316] 图2示出了样品图像的示例性图示。图(A)示出了凝结前的样品。图(B)示出了凝结后的样品。如上所述,在一些实施例中,在样品沉积期间和/或之后,干扰元素聚集。在聚集之前,干扰元素均匀地分布在样品中,使得难以分析和/或测量来自样品的信号。在某些实施例中,如图(B)所示,干扰元素聚集和样品区域可以被划分为干扰元素富集区和干扰元素匮乏区。在某些实施例中,检测器、成像器及其相关联的软件被配置为将来自干扰元素匮乏区的信号与来自干扰元素富集区的信号区分开。在某些实施例中,特异性地提取、分析和/或测量来自干扰元素匮乏区的信号,提供在一些情况下反映样品中分析物的存在/量的参数。在某些实施例中,与不区分干扰元素富集区和干扰元素匮乏区的方法相比,来自该方法的测量包括较少的偏差。

[0317] 如图1和2所示,干扰元素富集区的干扰元素明显多于干扰元素匮乏区。在一些实施例中,干扰元素富集区具有被干扰元素覆盖的30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多、95%或更多、99%或更多或100%的区域。在一些实施例中,干扰元素匮乏区具有被干扰元素覆盖的30%或以下、20%或以下、15%或以下、10%或以下、5%或以下、2%或以下、1%或以下、0.1%或以下、0.01%或以下或0%的区域。

[0318] 在一些实施例中,样品保持器在被压缩时具有的厚度为500nm或以下、1000nm或以下、2 μ m(微米)或以下、5 μ m或以下、10 μ m或以下、20 μ m或以下、50 μ m或以下、100 μ m或以下、150 μ m或以下、200 μ m或以下、300 μ m或以下、500 μ m或以下、800 μ m或以下、1mm(毫米)或以下、2mm或以下、3mm或以下、5mm或以下、10mm或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

[0319] 图3提供了示出本发明的一些实施例的示意图,说明了检测器、成像器和保持样品的样品保持器,其中样品保持器是QMAX卡(Q卡,Q:量化;M:放大;A:加入试剂;X:加速;也称为压缩调节开放流(CROF)装置。

[0320] 如图3所示,Q卡包含第一板和第二板,这两个板可相对移动到不同的构造,包括开放构造和闭合构造。在图中描绘了闭合构造,其中样品(未示出)被两个板压缩成薄层。在一些实施例中,该薄层的厚度是100nm或以下、500nm或以下、1 μ m(微米)或以下、2 μ m或以下、5 μ m或以下、10 μ m或以下、20 μ m或以下、50 μ m或以下、100 μ m或以下、200 μ m或以下、500 μ m或以下、1mm或以下、2mm或以下、5mm或以下、10mm或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。在优选实施例中,该薄层的厚度是1 μ m或以下、2 μ m或以下、5 μ m或以下、10 μ m或以下、20 μ m或以下、50 μ m或以下、100 μ m或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

[0321] 在此引入的这些申请中的实施例可以被认为彼此组合或作为单个发明,而不是作为离散和独立的文件。此外,本文公开的示例性实施例适用于包括但不限于以下的实施例:生物/化学测定,QMAX卡和系统,具有铰链、凹口、凹槽边缘和滑块的QMAX,具有均匀样品厚度的测定和装置/设备,智能手机检测系统,云计算设计,各种检测方法,标签,捕获剂和检测剂,分析物,疾病,应用和样品;在上述申请中公开、描述和/或参考了各种实施例,其全部内容通过引用整体并入本文。

[0322] 在一些实施例中,板中的每一个具有的厚度为500nm或以下、1000nm或以下、2 μ m(微米)或以下、5 μ m或以下、10 μ m或以下、20 μ m或以下、50 μ m或以下、100 μ m或以下、150 μ m或以下、200 μ m或以下、300 μ m或以下、500 μ m或以下、800 μ m或以下、1mm(毫米)或以下、2mm或以下、3mm或以下、5mm或以下、10mm或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

[0323] 在一些实施例中,所述板中的每一个包含样品接触区域,该样品接触区域被配置为用于接触该样品(但不一定实际上完全接触该样品)。在一些实施例中,样品接触区域的面积为1mm²或以下、2mm²或以下、5mm²或以下、10mm²或以下、20mm²或以下、50mm²或以下、100mm²或以下、200mm²或以下、500mm²或以下、1000mm²或以下、2000mm²或以下、5000mm²或以下、或10000mm²或以下,或在任何两个值之间的范围内。

[0324] 在一些实施例中,干扰元素富集区具有的面积为1 μ m²或以下、2 μ m²或以下、5 μ m²或以下、10 μ m²或以下、20 μ m²或以下、50 μ m²或以下、100 μ m²或以下、200 μ m²或以下、500 μ m²或以下、1mm²或以下、2mm²或以下、5mm²或以下、10mm²或以下、20mm²或以下、50mm²或以下、100mm²或以下、200mm²或以下、500mm²或以下、1000mm²或以下,或在任何两个值之间的范围内。

[0325] 在一些实施例中,干扰元素匮乏区具有的面积为1 μ m²或以下、2 μ m²或以下、5 μ m²或以下、10 μ m²或以下、20 μ m²或以下、50 μ m²或以下、100 μ m²或以下、200 μ m²或以下、500 μ m²或以下、1mm²或以下、2mm²或以下、5mm²或以下、10mm²或以下、20mm²或以下、50mm²或以下、100mm²或以下、200mm²或以下、500mm²或以下、1000mm²或以下,或在任何两个值之间的范围内。

[0326] 在一些实施例中,干扰元素富集区的面积与干扰元素匮乏区的面积之比为约1/1000、1/500、1/200、1/100、1/50、1/20、1/10、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、10、20、50、100、200、500或1000,或小于这些值中的任何值,或大于这些值中的任何值,或在这些值中的任何值之间的范围内。

[0327] 图4示出了示例性流程图,其说明了进行减少干扰元素影响的测定的过程。如图4所示,在一些实施例中,该方法包含:

[0328] i. 获取样品保持器;

[0329] ii. 在样品保持器中沉积含有分析物和一种或多种干扰元素的样品;

[0330] iii. 用成像器和软件成像和识别(a)样品中被一种或多种干扰元素占据的区域(“干扰元素富集区”)的干扰元素浓度小于和/或(b)样品中未被所述一种或多种干扰元素占据的另一区域(“无干扰元素匮乏区”)和/或(b)干扰元素富集区;以及

[0331] iv. 测量与干扰元素富集区和/或无干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。

[0332] 在一些实施例中,测量与干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。在一些实施例中,该方法还包含基于与干扰元素富集区和/或干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号来计算样品中的分析物浓度。在一些实施例中,该方法还包含基于与干扰元素匮乏区中与分析物相关的信号来计算样品中的分析物的浓度。

[0333] 在一些实施例中,干扰元素匮乏区具有由干扰元素覆盖的小于30%、20%、10%、5%、1%或0.1%的区域。在一些实施例中,样品被样品保持器压缩成均匀厚度层,并且该方法还包含:基于样品层的面积计算样品的体积。在一些实施例中,该方法还包含:基于与干扰元素富集区和/或干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号以及样品的体积,计算样品中的分析物的浓度。在一些实施例中,所述方法还包含:基于干扰元素匮乏区中与分析物相关的信号以及干扰元素匮乏区中的样品体积,计算样品中的分析物浓度。

[0334] 在一些实施例中,分析物的检测和/或测量是基于来自干扰元素富集区和干扰元素匮乏区的信号,来自单独的干扰元素富集区或单独的干扰元素匮乏区的信号。在某些实施例中,分析物的检测和/或测量仅基于来自干扰元素匮乏区的信号和样品的体积。在一些实施例中,分析物的检测和/或测量基于干扰元素富集区与干扰元素匮乏区的比例。

[0335] 在一些实施例中,样品区域仅包括干扰元素富集区和干扰元素匮乏区。在某些实施例中,除了干扰元素富集区和干扰元素匮乏区之外,样品区不包括任何其它区。在一些实施例中,样品区域包括干扰元素富集区和干扰元素匮乏区旁边的其它区域。例如,在某些实施例中,样品区域包括排除区域,该排除区域由于诸如但不限于匮乏的和不均匀的照明以及外来(即,不是样品的一部分)实体的存在的原因而被排除在检测和/或测量之外。在某些实施例中,排除区域可以被视为另一个干扰元素富集区,特别是当排除是由某些实体(例如气泡等)的存在引起时。

[0336] 图5示出了QMAX卡的设计和测量血液样品中葡萄糖水平的基本过程的示例性实施例。如图5所示,样品保持器包含QMAX装置,其包括第一板(称为“X板”)和第二板(称为“基板”)。第一板和第二板的具体参数在图5中列出,但是变化也可以应用于类似的实施例中。

[0337] 在一些实施例中,如图5所示,该测定法被设计用于检测和/或测量血液样品中的葡萄糖。在一些实施例中,QMAX装置还包含被配置用于检测和/或测量葡萄糖的试剂。在某些实施例中,试剂附着于板中的一个。

[0338] 在一些实施例中,含有葡萄糖的血液样品可以沉积在板中的一个或两个(例如基板)上。将板彼此挤压,并将样品压缩成具有均匀厚度的薄层。样品的厚度由固定在板中的一个或两个上的间隔件调节。间隔区的参数列于图5中,但可根据测定的其它条件而变化。

[0339] 在某些实施例中,试剂与葡萄糖反应且信号可由反应产生。在某些实施例中,反应是葡萄糖氧化酶-过氧化物反应,其产生可检测的有色化合物。在某些实施例中,血液样品中的红细胞导致难以检测和/或测量信号。

[0340] 在一些实施例中,聚集试剂可用于诱导红细胞的聚集和/或血液的凝结,其被认为是干扰元素。在一些实施例中,不使用聚集试剂并且血液自然凝结。在一些实施例中,红细胞的聚集产生干扰元素富集区和干扰元素匮乏区。

[0341] 图6示出了样品的示例性图像,示出了干扰元素富集区和干扰元素匮乏区。如图6所示,在一些实施例中,样品图像包括干扰元素富集区和干扰匮乏区。所述区域可由成像器和/或检测器用相关联的软件来识别。在一些实施例中,可以根据原始信号强度或相邻区域之间的原始信号强度的对比度来定义区域。

[0342] 应当注意,如图5所示的示例性干扰元素富集区和示例性干扰元素匮乏区仅用于不同区域的说明。用于分析和/或测量分析物的区域的特异性可以根据测定的具体参数而变化,例如但不限于照明强度、样品厚度、试剂浓度等。这里所示的示例不以任何方式限制可用于识别、描绘和/或区分干扰元素富集区和干扰元素匮乏区的方法和/或装置/设备。

[0343] 计算机控制系统

[0344] 本公开提供了被编程为实现本公开的方法的计算机控制系统。图7示出了被编程或以其他方式配置为分析样品的计算机系统701。在一些方面,计算机系统701可以调节检测样品中一种或多种分析物的存在、不存在和/或浓度的各个方面。例如,在一些方面,计算机系统可被配置为识别(a)样品中干扰元素浓度小于样品中另一区域(“干扰元素富集区”)

的区域(“干扰元素匮乏区”),和/或(b)干扰元素富集区,和/或(c)检测与干扰元素匮乏区和/或干扰元素富集区中的分析物相关的信号。计算机系统701可以是用户的电子装置或相对于电子装置远程定位的计算机系统。电子装置可以是移动电子装置。

[0345] 计算机系统701包括中央处理单元(CPU,这里也是“处理器”和“计算机处理器”)705,其可以是单核或多核处理器,或用于并行处理的多个处理器。计算机系统701还包括存储器或存储器位置710(例如,随机存取存储器、只读存储器、闪存)、电子存储单元715(例如,硬盘)、用于与一个或多个其它系统通信的通信接口720(例如,网络适配器)、以及外围装置725,诸如高速缓存、其它存储器、数据存储和/或电子显示适配器。存储器710、存储单元715、接口720和外围装置725通过诸如主板的通信总线(实线)与CPU 705通信。存储单元715可以是用于存储数据的数据存储单元(或数据储存库)。计算机系统701可以借助于通信接口720可操作地耦合到计算机网络(“网络”)730。网络730可以是因特网,因特网和/或外联网,或与因特网通信的内联网和/或外联网。在一些情况下,网络730是电信和/或数据网络。网络730可以包括一个或多个计算机服务器,其能够实现分布式计算,例如云计算。在某些情况下,在计算机系统701的帮助下,网络730可以实现对等网络,该对等网络可以使耦合到计算机系统701的装置能够充当客户端或服务器。

[0346] CPU705可以执行机器可读指令序列,其可以体现在程序或软件中。所述指令可存储在存储器位置(例如存储器710)中。所述指令可被引导到CPU 705,CPU 705可随后编程或以其它方式配置CPU 705以实现本发明的方法。CPU 705执行的操作的示例可以包括获取、解码,执行和回写。

[0347] CPU 705可以是诸如集成电路的电路的一部分。系统701的一个或多个其它组件可包括在电路中。在一些情况下,电路是专用集成电路(ASIC)。

[0348] 存储单元715可以存储文件,例如驱动程序、库和保存的程序。存储单元715可以存储用户数据,例如用户偏好和用户程序。在某些情况下,计算机系统701可以包括在计算机系统701外部的一个或多个附加数据存储单元,例如位于通过内联网或因特网与计算机系统701通信的远程服务器上。

[0349] 计算机系统701可以通过网络730与一个或多个远程计算机系统通信。例如,计算机系统701可以与用户的远程计算机系统(例如,个人计算机或包含训练数据集的服务器)通信。远程计算机系统的示例包括个人计算机(例如,便携式PC)、板型或平板PC(例如,Apple®iPad、Samsung®Galaxy Tab)、电话、智能电话(例如,Apple®iPhone、Android-enabled device、Blackberry®)或个人数字助理。用户可以经由网络730访问计算机系统701。

[0350] 这里描述的方法可以通过存储在计算机系统701的电子存储位置(例如,存储器710或电子存储单元715)上的机器(例如,计算机处理器)可执行代码来实现。机器可执行或机器可读代码可以软件的形式提供。在使用期间,代码可由处理器705执行。在某些情况下,可从存储单元715检索代码并将其存储在存储器710上以供处理器705随时访问。在一些情况下,可以排除电子存储单元715,并且机器可执行指令存储在存储器710上。

[0351] 机器学习与人工智能

[0352] 代码可以被预编译并被配置为与具有适于执行代码的处理器机器一起使用,或者可以在运行时间期间被编译。该代码可以以编程语言提供,该编程语言可以被选择以使

得该代码能够以预编译或编译方式执行。

[0353] 这里提供的系统和方法的各方面,诸如计算机系统701,可以在编程中体现。本技术的各个方面可以被认为是“产品”或“制品”,其通常是机器(或处理器)可执行代码和/或相关联的数据的形式,所述代码和/或相关联的数据在一种类型的机器可读介质中进行或体现。机器可执行代码可存储在电子存储单元上,例如存储器(例如,只读存储器、随机存取存储器、闪存)或硬盘。“存储”型介质可以包括计算机、处理器等或其相关模块的任何或全部有形存储器,例如各种半导体存储器、磁带驱动器、磁盘驱动器等,其可以在任何时间为软件编程提供非暂时性存储。软件的全部或部分有时可通过因特网或各种其它电信网络通信。这种通信例如可以使得能够将软件从一个计算机或处理器加载到另一个计算机或处理器中,例如从管理服务器或主计算机加载到应用服务器的计算机平台中。因此,可以承载软件元件的另一种类型的介质包括光波、电波和电磁波,例如通过本地装置之间的物理接口、通过有线和光陆线网络以及通过各种空中链路使用的光波、电波和电磁波。承载这种波的物理元件,例如有线或无线链路、光链路等,也可以被认为是承载软件的介质。如这里所使用的,除非限于非暂时性的、有形的“存储”介质,诸如计算机或机器“可读介质”之类的术语是指参与向处理器提供指令以供执行的任何介质。

[0354] 因此,诸如计算机可执行代码的机器可读介质可以采取多种形式,包括但不限于有形存储介质、载波介质或物理传输介质。非易失性存储介质包括例如光盘或磁盘,诸如任何计算机等中的任何存储装置,诸如可用于实现图中所示的数据库等。易失性存储介质包括动态存储器,例如这种计算机平台的主存储器。有形传输介质包括同轴电缆;铜线和光纤,包含构成计算机系统内的总线的线。载波传输介质可以采用电或电磁信号的形式,或者声波或光波的形式,例如在射频(RF)和红外(IR)数据通信期间产生的那些。因此,计算机可读介质的常见形式包括例如:软盘、软磁盘、硬盘、磁带、任何其它磁性介质、CD-ROM、DVD或DVD-ROM、任何其它光学介质、穿孔卡片纸带、具有孔图案的任何其它物理存储介质、RAM、ROM、PROM和EPROM、FLASH-EPROM、任何其他存储器芯片或盒式磁带、传送数据或指令的载波、传送这种载波的电缆或链路,或计算机可以从中读取程序代码和/或数据的任何其他介质。这些形式的计算机可读介质中的许多可涉及将一个或多个指令的一个或多个序列携带到处理器以供执行。

[0355] 计算机系统701可以包括电子显示器735或与电子显示器735通信,电子显示器735包含用户接口(UI)740,用于提供例如对样品中存在的一种或多种分析物的量的读取。UI的示例包括但不限于图形用户接口(GUI)和基于web的用户接口。

[0356] 本公开的方法和系统可以通过一个或多个算法来实现。算法可以在由中央处理单元705执行时通过软件来实现。该算法可以例如采用人工智能和/或机器学习和/或间隔件的信息(例如高度、宽度或密度)来检测样品中一种或多种分析物的存在、不存在或量。

[0357] 根据本公开的实施例,该算法可以包含用于检测样品(例如,全血样品)中的一种或多种分析物的机器学习方法。通常,在实施本发明时可以使用任何已知的机器学习方法。例如,在一个实施例中,非负矩阵因子分解可用作机器学习方法,以分解或去卷积观察矩阵并识别数据集中普遍存在的底层特征。为了推断与一种或多种分析物的存在和/或不存在相关的潜在特征,我们可以分解由样品构成的矩阵,以解释观察到的频率背景,作为潜在特征和每个患者对这些特征的暴露的组合。在另一个实施例中,可以使用主分量分析或矢量

量化。

[0358] 根据本公开的实施例,该算法可以包含人工智能和/或神经网络方法以检测样品(例如,全血样品)中的一种或多种分析物。机器学习方法可用于生成模型,该模型以比启发式方法更高的精确度调用(由成像器获取的)样品的图像中分析物的存在,并且可选地提供调用的置信水平。这样的模型可以通过提供具有训练数据的机器学习单元来产生,其中预期输出是预先已知的,例如其中已知99%的给定分析物具有特定直径的输出。可以使用任何度量。例如,分析物的形状(例如圆形或非圆形)、尺寸(例如大于或小于10 μ m)、颜色(例如红色、橙色、黄色、绿色、蓝色或紫色)和/或透光性(例如不透明或非不透明)。

[0359] 训练集可以如下提供。可以对包含一种或多种分析物的多个可能同质的正常样品进行成像。这些样品可以是,例如,来自没有状况例如流感的个体的全血。这提供了一组图像,其中所检查的血细胞(例如,白血细胞)的数量、大小、形状和/或透明度预期对于健康个体基本上是均匀的。对于每个样品,这可以产生指示细胞总数和/或给定大小、形状或透明度的细胞数的向量,测试样品可以与所述细胞数比较。

[0360] 本发明的示例

[0361] A1-1.一种用于测定含有分析物和干扰元素的样品的设备,包含:

[0362] 样品保持器,其被配置为保持含有分析物和一种或多种干扰元素的样品;

[0363] 成像器和软件,其被配置为识别(a)样品中具有干扰元素浓度小于样品中另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”),和/或(b)干扰元素富集区;以及

[0364] 检测器,其被配置为检测与干扰元素匮乏区和/或干扰元素富集区中的分析物相关的信号。

[0365] A1-2.一种用于测定含有分析物和干扰元素的样品的设备,包含:

[0366] 样品保持器,其被配置为保持含有分析物和一种或多种干扰元素的样品;以及

[0367] 成像器和软件,其被配置为识别样品中具有干扰元素浓度小于样品中另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”);以及

[0368] 检测器,其被配置为检测与干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。

[0369] A1-3.一种用于测定含有分析物和干扰元素的液体样品的设备,包含:

[0370] 样品保持器,其包含第一板和第二板并且被配置为保持含有分析物和一种或多种干扰元素的样品,其中:

[0371] i.样品的至少一部分位于第一板和第二板之间;以及

[0372] ii.所述板中的一个或两个被配置为允许所述样品的至少一部分通过所述板中的一个或两个可见;

[0373] 成像器和软件,其被配置为在所述样品的至少一部分中识别所述样品层中具有干扰元素浓度小于另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”);以及

[0374] 检测器,其被配置为检测与干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。

[0375] A1-4.一种用于测定含有分析物和干扰元素的液体样品的设备,包含:

[0376] 样品保持器,其包含第一板、第二板和间隔件并且被配置为保持含有分析物和一种或多种干扰元素的样品,其中:

[0377] i.所述第一板和所述第二板可相对于彼此移动;

[0378] ii.所述间隔件固定在所述板中的一个或两个上并且具有均匀高度;

- [0379] ii.第一板和第二板被配置为将样品压缩成均匀厚度层,其基本上等于间隔件的高度;
- [0380] 成像器和软件,其被配置为识别样品层中具有干扰元素浓度小于样品层中另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”);以及
- [0381] 检测器,其被配置为检测与干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。
- [0382] A1-5.一种用于测定含有分析物和干扰元素的样品的试剂盒,包含:
- [0383] 如任一前述实施例的设备;以及
- [0384] 聚集试剂,其引起或帮助样品具有干扰元素浓度小于样品中的另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”)。
- [0385] A2-1.一种用于测定含有分析物和干扰元素的样品的方法,包含:
- [0386] v.获取样品保持器;
- [0387] vi.在样品保持器中沉积含有分析物和一种或多种干扰元素的样品;
- [0388] vii.用成像器和软件成像和识别(a)样品中具有干扰元素浓度显著小于其它区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”),和/或(b)干扰元素富集区;以及
- [0389] viii.测量与干扰元素富集区和/或干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。
- [0390] A2-2.一种用于测定含有分析物和干扰元素的样品的方法,包含:
- [0391] i.获取样品保持器;
- [0392] ii.在样品保持器中沉积含有分析物和一种或多种干扰元素的样品;
- [0393] iii.用成像器和软件成像和识别(a)样品中具有干扰元素浓度小于另一区域(“干扰元素匮乏区”)的区域(“干扰元素富集区”);以及
- [0394] iv.测量与干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。
- [0395] A2-3.如任一前述方法实施例的方法,其中所述方法还包含添加聚集试剂的步骤,其引起或帮助样品具有干扰元素浓度小于样品中的另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”)。
- [0396] A2-4.如任一前述方法实施例的方法,其中测量与所述干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。
- [0397] A2-5.如任一前述方法实施例的方法,还包含基于与所述干扰元素富集区和/或所述干扰元素匮乏区中的所述分析物相关的所述信号计算所述样品中的所述分析物的浓度。
- [0398] A2-6.如任一前述方法实施例的方法,还包含基于所述干扰元素匮乏区中与所述分析物相关的信号计算所述样品中所述分析物的浓度。
- [0399] A2-7.如任一前述方法实施例的方法,其中所述干扰元素匮乏区具有由所述干扰元素覆盖的小于30%、20%、10%、5%、1%或0.1%的区域。
- [0400] A2-8.如任一前述方法实施例的方法,其中所述样品被所述样品保持器压缩为均匀厚度层,并且所述方法还包含:
- [0401] 基于样品层的面积计算样品的体积。
- [0402] A2-9.如任一前述方法实施例的方法,还包含:基于与所述干扰元素富集区和/或所述干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号以及所述样品的体积,计算所述样品中的分析物的浓度。
- [0403] A2-10.如任一前述方法实施例的方法,还包含:基于所述干扰元素匮乏区中与所

述分析物相关的信号以及所述干扰元素匮乏区中所述样品的体积来计算所述样品中所述分析物的浓度。

[0404] 一般元素

[0405] A3-1. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述检测器是所述成像器的一部分或全部。

[0406] A3-2. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述检测器是与所述成像器分离的装置。

[0407] A3-3. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述设备还包含聚集试剂, 所述聚集试剂引起或帮助样品具有干扰元素浓度小于样品中的另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”)。

[0408] A3-4. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述聚集试剂被涂覆在所述样品保持器上。

[0409] A3-5. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述聚集试剂被涂覆在所述样品保持器上, 并且所述聚集试剂是干燥试剂。

[0410] A3-6. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述成像器和所述软件还被配置为识别所述干扰元素富集区。

[0411] A3-7. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述检测器还被配置为检测与所述干扰元素富集区中的所述分析物相关的信号。

[0412] A3-8. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述检测器还被配置为检测与所述干扰元素富集区中的所述干扰元素相关的信号。

[0413] A3-9. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品保持器被配置为用于将所述样品压缩成薄层。

[0414] A3-10. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品保持器被配置为用于将所述样品压缩成具有均匀厚度的薄层。

[0415] A3-11. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述干扰元素富集区具有被所述干扰元素覆盖的至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%的区域。

[0416] A3-12. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述干扰元素匮乏区具有由所述干扰元素覆盖的小于30%、20%、10%、5%、1%或0.1%的区域。

[0417] A3-13. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述干扰富集区是通过不促进不在所述样品中的因子而形成的。

[0418] A3-14. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述干扰富集区是通过促进不在所述样品中的因子而形成的。

[0419] 微区

[0420] A4-1. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述样品中的干扰元素匮乏区和/或富集区形成一个或多个微区, 并且其中微区是干扰元素匮乏区或平均尺寸为800 μm 或以下的区域。

[0421] A4-2. 如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法, 其中所述一个或多个微区中的每一个的平均尺寸小于1 μm 、10 μm 、50 μm 、100 μm 、200 μm 、250 μm 、500 μm 、600 μm 、700 μm 或800 μm , 或在任何两个值之间的范围内。

[0422] A4-3.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中样品中只有干扰元素匮乏区形成一个或多个微区,并且其中微区是干扰元素匮乏区或平均尺寸为800 μm 或以下的区域。

[0423] A4-4.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中样品中只有干扰元素富集区形成一个或多个微区,并且其中微区是干扰元素匮乏区或平均尺寸为800 μm 或以下的区域。

[0424] A4-5.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为700 μm 或以下。

[0425] A4-6.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为600 μm 或以下。

[0426] A4-7.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为500 μm 或以下。

[0427] A4-8.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为250 μm 或以下。

[0428] A4-9.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为100 μm 或以下。

[0429] A4-10.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为50 μm 或以下。

[0430] A4-11.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为10 μm 或以下。

[0431] A4-12.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为1 μm 或以下。

[0432] A4-13.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为1-800 μm 、50-800 μm 、100-800 μm 、250-800 μm 、500-800 μm 或600-800 μm 。

[0433] A4-14.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述一个或多个微区各自具有的平均尺寸为1-800 μm 、1-700 μm 、1-600 μm 、1-500 μm 、1-250 μm 、1-100 μm 、1-50 μm 、1-25 μm 或1-10 μm 。

[0434] 样品厚度

[0435] A5-1.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将所述样品的至少一部分压缩成薄层,其具有的平均厚度为500 μm 或以下、400 μm 或以下、300 μm 或以下、200 μm 或以下、175 μm 或以下、150 μm 或以下、125 μm 或以下、100 μm 或以下、75 μm 或以下、50 μm 或以下、40 μm 或以下、30 μm 或以下、20 μm 或以下、10 μm 或以下、5 μm 或以下、4 μm 或以下、3 μm 或以下、2 μm 或以下、1.8 μm 或以下、1.5 μm 或以下、1 μm 或以下、0.5 μm 或以下、0.2 μm 或以下、0.1 μm 或以下、50nm或以下、20nm或以下、10nm或以下,或在任何两个值之间的范围内。

[0436] A5-2.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将所述样品的至少一部分压缩成薄层,并且其中对于所述样品的特定部分,其具有的平均厚度为500 μm 或以下、400 μm 或以下、300 μm 或以下、200 μm 或以下、175 μm 或以下、150 μm 或以下、125 μm 或以下、100 μm 或以下、75 μm 或以下、50 μm 或以下、40 μm 或以下、30 μm 或以下、20 μm 或以下、10 μm 或以下、5 μm 或以下、4 μm 或以下、3 μm 或以下、2 μm 或以下、1.8 μm 或以下、1.5 μm 或以下、1 μm 或以下小于、0.5 μm 或以下、0.2 μm 或以下、0.1 μm 或以下、50nm或以下、20nm或以下、10nm或以下,或在任何两个值之间的范围内,仅存在干扰富集区。

[0437] A5-3.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将所述样品的至少一部分压缩成薄层,并且其中对于所述样品的特定部分,其具有的平均厚度为500 μm 或以下、400 μm 或以下、300 μm 或以下、200 μm 或以下、175 μm 或以下、150 μm 或以下、125 μm 或以下、100 μm 或以下、75 μm 或以下、50 μm 或以下、40 μm 或以下、30 μm 或以下、20 μm 或以下、10 μm 或以下、5 μm 或以下、4 μm 或以下、3 μm 或以下、2 μm 或以下、1.8 μm 或以下、1.5 μm 或以下、1 μm 或以下、0.5 μm 或以下、0.2 μm 或以下、0.1 μm 或以下、50nm或以下、20nm或以下、10nm或以下,或在任何两个值之间的范围内,仅存在干扰匮乏区。

[0438] A5-4.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将所述样品的至少一部分压缩成薄层,其具有的平均厚度为0.5-2 μm 、0.5-3 μm 、0.5-5 μm 、0.5-10 μm 、0.5-20 μm 、0.5-30 μm ,或0.5-50 μm 。

[0439] A5-5.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为500 μm 或以下的薄层。

[0440] A5-6.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为200 μm 或以下的薄层。

[0441] A5-7.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为100 μm 或以下的薄层。

[0442] A5-8.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为50 μm 或以下的薄层。

[0443] A5-9.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为25 μm 或以下的薄层。

[0444] A5-10.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为10 μm 或以下的薄层。

[0445] A5-11.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为5 μm 或以下的薄层。

[0446] A5-12.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为3 μm 或以下的薄层。

[0447] A5-13.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为2 μm 或以下的薄层。

[0448] A5-14.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为1 μm 或以下的薄层。

[0449] A5-15.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为500nm或以下的薄层。

[0450] A5-16.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为100nm或以下的薄层。

[0451] A5-17.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将样品的至少一部分压缩成平均厚度为0.5-2 μm 、0.5-3 μm 或0.5-5 μm 的薄层。

[0452] A5-18.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述均匀厚度层的平均厚度为2 μm 至2.2 μm 并且所述样品是血液。

[0453] A5-19.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述均匀厚度层的平均厚

度为2.2 μm 至2.6 μm 并且所述样品是血液。

[0454] A5-20.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述均匀厚度层的平均厚度为1.8 μm 至2 μm 并且所述样品是血液。

[0455] A5-21.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述均匀厚度层的平均厚度为2.6 μm 至3.8 μm 并且所述样品是血液。

[0456] A5-22.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述均匀厚度层的平均厚度为1.8 μm 至3.8 μm 并且所述样品是没有被另一种液体稀释的全血。

[0457] A5-23.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述均匀厚度层的平均厚度约等于所述样品中分析物的最小尺寸。

[0458] A5-24.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述最终样品厚度装置被配置为用于在300秒或更短时间内分析所述样品。

[0459] A5-25.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述最终样品厚度装置被配置为用于在180秒或更短时间内分析所述样品。

[0460] A5-26.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述最终样品厚度装置被配置为用于在60秒或更短时间内分析所述样品。

[0461] A5-27.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述最终样品厚度装置被配置为用于在30秒或更短时间内分析所述样品。

[0462] 示例类型:

[0463] B1.1.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品是以下的原始、稀释或加工形式:体液、粪便、羊水、房水、玻璃体液、血液、全血、分馏的血液、血浆、血清、母乳、脑脊髓液、耳垢、乳糜、食糜、内淋巴、外淋巴、粪便、胃酸、胃液、淋巴液、粘液、鼻引流液、痰液、心包液、腹膜液、胸膜液、脓液、风湿液、唾液、皮脂、精液、痰液、汗液、滑液、泪液、呕吐物、尿液或呼出的冷凝物。

[0464] B1.2.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品是血液的原始、稀释或加工形式。

[0465] B1.3.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品包含全血。

[0466] B1.4.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品包含诱导所述干扰元素聚集的聚集剂。

[0467] 分析物

[0468] B2.1.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述分析物是生物标记物、环境标记物或食物标记物。

[0469] B2.2.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述分析物是指示疾病或状况的存在或严重性的生物标记物。

[0470] B2.3.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述分析物是细胞、蛋白质或核酸。

[0471] B2.4.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述分析物包含蛋白质、肽、核酸、合成化合物、无机化合物、有机化合物、细菌、病毒、细胞、组织、纳米颗粒及其它分子、化合物、混合物及其物质。

[0472] B2.5.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述分析物选自PCT申请号

PCT/US2016/054,025的表B1、B2、B3或B7。

[0473] 干扰元素:

[0474] B3.1.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述干扰元素产生干扰来自所述分析物的信号的信号。

[0475] B3.2.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述干扰元素包含:细胞、组织或化学或生物分子。

[0476] B3.3.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品包含血液干扰元素,所述血液干扰元素包含血细胞。

[0477] B3.4.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品包含血液干扰元素,所述血液干扰元素包含红细胞。

[0478] B3.5.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品包含全血干扰元素,所述全血干扰元素包含红细胞。

[0479] 样品保持器:

[0480] B4.1如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品保持器包含被配置为用于保持所述样品的孔。

[0481] B4.2如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品保持器包含第一板、第二板以及间隔件。

[0482] B4.3如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品保持器包含第一板、第二板以及间隔件,其中所述间隔件被配置为当所述板被彼此挤压时调节所述板之间的间隙,从而将所述样品压缩成薄层。

[0483] B4.4如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品保持器包含第一板、第二板以及间隔件,并且其中:

[0484] i.所述板可相对于彼此移动成不同的构造,其包括开放构造和闭合构造;

[0485] ii.在所述开放构造中:所述两个板是分开的,板之间的间距不由间隔件调节,并且样品沉积在板中的一个或两个上;以及

[0486] iii.在所述样品沉积在开放构造之后配置的闭合构造中:所述样品的至少一部分被两个板压缩成厚度非常均匀的层,并且相对于板基本上是停滞的,其中层的均匀厚度由板和间隔件调节。

[0487] B4.5如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品保持器包含Q卡,所述Q卡包含第一板、第二板以及间隔件,其中所述间隔件被配置为当所述板被彼此挤压时调节所述板之间的间隙,从而将所述样品压缩成薄层。

[0488] B4.6如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中

[0489] i.所述样品保持器包含第一板、第二板和间隔件,其中所述间隔件具有均匀高度和恒定的间隔件间距;以及

[0490] ii.样品被样品保持器压缩成具有均匀厚度的薄层,所述厚度由间隔件的高度调节。

[0491] B4.7如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将所述样品压缩成均匀厚度层,所述均匀厚度层基本上等于固定到板中的一个或两个上的间隔件的均匀高度。

[0492] B4.8如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中将所述样品压缩成均匀厚度

层,其具有小于15%、10%、5%、2%、1%,或在任何两个值之间的范围内的变化。

[0493] B4.9如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品在被压缩时具有的厚度为500nm或以下、1000nm或以下、2 μ m(微米)或以下、5 μ m或以下、10 μ m或以下、20 μ m或以下、50 μ m或以下、100 μ m或以下、150 μ m或以下、200 μ m或以下、300 μ m或以下、500 μ m或以下、800 μ m或以下、1mm(毫米)或以下、2mm或以下、3mm或以下、5mm或以下、10mm或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

[0494] B4.10如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品保持器包含第一板和第二板,其中所述板中的每一个具有的厚度为500nm或以下、1000nm或以下、2 μ m(微米)或以下、5 μ m或以下、10 μ m或以下、20 μ m或以下、50 μ m或以下、100 μ m或以下、150 μ m或以下、200 μ m或以下、300 μ m或以下、500 μ m或以下、800 μ m或以下、1mm(毫米)或以下、2mm或以下、3mm或以下、5mm或以下、10mm或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

[0495] 聚集试剂

[0496] B5.1.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述聚集剂诱导所述干扰元素的聚集。

[0497] B5.2如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品包含血液和诱导红细胞聚集的聚集剂。

[0498] B5.3如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述聚集剂包含:纤维蛋白原(及其亚基)、凝血酶和凝血酶原、某些葡聚糖组分(例如Dx-500、Dx-100和Dx-70)、聚(乙二醇)或聚乙烯吡咯烷酮(PVP,例如PVP-360和PVP-40),或其任何组合。

[0499] B5.4前述实施例中任一项的设备、试剂盒或方法,其中所述聚集剂被配置为在1、2、5、10、20、30或60分钟内或在任何两个值之间的时间范围内诱导所述样品中至少50%、60%、70%、80%、90%或95%的红细胞聚集。

[0500] 成像器

[0501] B6.1如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述成像器包含相机。

[0502] B6.2如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述成像器是所述检测器的一部分。

[0503] B6.3如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述成像器是所述检测器的整体。

[0504] B6.4如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述成像器由所述软件引导以捕获所述样品的一个或多个图像,识别干扰元素区域和无干扰元素区域,以及将干扰元素区域与无干扰元素区域数字化分离。

[0505] B6.5如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述成像器包含被配置为用于过滤来自所述样品的信号的过滤器。

[0506] B6.6如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述成像器包含被配置为用于照射所述样品的光源。

[0507] 检测器:

[0508] B7.1如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述检测器是移动装置。

[0509] B7.3如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述检测器是智能电话。

[0510] B7.3如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述检测器是智能电话,且所

述成像器是作为所述智能电话的一部分的相机。

[0511] B7.4如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述检测器包含被配置为显示所述分析物的存在和/或量的显示器。

[0512] B7.5如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述检测器被配置为用于将检测结果传输至第三方。

[0513] 软件

[0514] B8.1如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述软件存储在存储单元中,所述存储单元是所述检测器的一部分。

[0515] B8.2如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述软件被配置为引导所述检测器显示所述分析物的存在和/或量。

[0516] B8.3如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述软件被配置为引导所述成像器计算来自无干扰元素区域的所述分析物的所述组合信号。

[0517] B8.4如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述软件被配置为引导所述成像器忽略来自所述干扰元素区域的所述分析物的信号。

[0518] B8.5如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述软件被配置为引导所述成像器增加来自所述干扰元素区域的所述信号与来自无干扰元素区域的所述信号的信号对比度。

[0519] B8.6如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述软件被配置为引导所述检测器计算来自所述干扰元素区域的信号与无干扰元素区域的信号的比例。

[0520] 领域和应用:

[0521] B9.1如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述设备或方法用于检测蛋白质、肽、核酸、合成化合物、无机化合物、有机化合物、细菌、病毒、细胞、组织、纳米颗粒及其它分子、化合物、混合物及其物质。

[0522] B9.2如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述设备或方法用于人类疾病和状况的诊断、管理和/或预防。

[0523] B9.3如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述设备或方法用于兽医疾病和状况的诊断、管理和/或预防,或用于植物疾病和状况的诊断、管理和/或预防。

[0524] B9.4如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述设备或方法用于环境测试和净化。

[0525] B9.5如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述设备或方法用于农业或兽医应用。

[0526] B9.6如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述设备或方法用于食品测试。

[0527] B9.7如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述设备或方法用于药物测试和预防。

[0528] B9.8如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述设备或方法用于检测和/或测量血液中的分析物。

[0529] B9.9如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述设备或方法用于比色测定。

[0530] B9.10如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述设备或方法用于荧光测定。

[0531] 与分析物相关的信号

[0532] B10.1如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中与所述分析物相关的所述信号是电信号或光信号。

[0533] B10.2如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中与所述分析物相关的所述信号是光信号,所述光信号允许所述成像器捕获所述干扰元素富集区和所述干扰元素匮乏区的图像。

[0534] B10.3如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中与分析物相关的信号来自比色反应。

[0535] B10.4如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中与所述分析物相关的所述信号是通过用照明源照明所述样品而产生的。

[0536] 间隔件和板

[0537] B11.1.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述板是相对于每个板可移动的。

[0538] B11.1.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述间隔件固定在所述板中的一个或两个上并且具有均匀高度。

[0539] B11.1.如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述第一板和第二板被配置为用于将所述样品压缩成具有基本上等于所述间隔件的高度的均匀厚度层。

[0540] B11.1如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述间隔件具有的均匀高度为1mm或以下、500μm或以下、400μm或以下、300μm或以下、200μm或以下、175μm或以下、150μm或以下、125μm或以下、100μm或以下、75μm或以下、50μm或以下、40μm或以下、30μm或以下、20μm或以下、10μm或以下、5μm或以下、4μm或以下、3μm或以下、2μm或以下、1.8μm或以下、1.5μm或以下、1μm或以下、0.5μm或以下、0.2μm或以下、0.1μm或以下、50nm或以下、20nm或以下、10nm或以下,或在任何两个值之间的范围内。

[0541] B11.2如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述间隔件具有的均匀高度为0.5-2μm、0.5-3μm、0.5-5μm、0.5-10μm、0.5-20μm、0.5-30μm或0.5-50μm。

[0542] B11.3如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述板中的至少一个具有的厚度为100mm或以下、50mm或以下、25mm或以下、10mm或以下、5mm或以下、1mm或以下、500μm或以下、400μm或以下、300μm或以下、200μm或以下、175μm或以下、150μm或以下、125μm或以下、100μm或以下小于,75μm或以下、50μm或以下、40μm或以下、30μm或以下、20μm或以下、10μm或以下、5μm或以下、4μm或以下、3μm或以下、2μm或以下、1.8μm或以下、1.5μm或以下、1μm或以下、0.5μm或以下、0.2μm或以下、或0.1μm或以下,或在任何两个值之间的范围内。

[0543] B11.4如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述板中的至少一个具有的厚度为0.5mm至1.5mm;约1mm;0.15至0.2mm;或约0.175mm。

[0544] B11.5如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述板中的至少一个具有的横向面积为1mm²或以下、10mm²或以下、25mm²或以下、50mm²或以下、75mm²或以下、1cm²(平方厘米)或以下、2cm²或以下、3cm²或以下、4cm²或以下、5cm²或以下、10cm²或以下、100cm²或以下、500cm²或以下、1000cm²或以下、5000cm²或以下、10,000cm²或以下、10,000cm²或以下,或

在这些值中的任何两个之间的范围内。

[0545] B11.6如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述板中的至少一个具有的横向面积为 $500\text{至}1000\text{mm}^2$;或约 750mm^2 。

[0546] B11.7如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中间隔件的杨氏模量乘以间隔件的填充因子等于或大于 10MPa ,其中填充因子是与均匀厚度层接触的间隔件面积跟与均匀厚度层接触的总板面积的比例。

[0547] B11.8如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中柔性板的厚度乘以柔性板的杨氏模量在 $60\text{到}750\text{GPa}\cdot\mu\text{m}$ 的范围内。

[0548] B11.9如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中对于柔性板,间隔件间距(ISD)的四次方除以柔性板的厚度(h)和柔性板的杨氏模量(E), $\text{ISD}^4/(\text{hE})$ 等于或小于 $10^6\mu\text{m}^3/\text{GPa}$ 。

[0549] B11.10如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中一个或两个板包含位于板的表面上或内部的位置标记物,位置标记物提供板的位置的信息。

[0550] B11.11如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中一个或两个板包含在板的表面上或内部的刻度标记物,刻度标记物提供样品和/或板的结构的横向尺寸的信息。

[0551] B11.12如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中一个或两个板包含位于板的表面上或内部的成像标记物,成像标记物辅助样品的成像。

[0552] B11.13如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中间隔件间距在 $7\mu\text{m}$ 到 $50\mu\text{m}$ 的范围内。

[0553] B11.14如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中间隔件间距在 $50\mu\text{m}$ 到 $120\mu\text{m}$ 的范围内。

[0554] B11.15如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中间隔件间距在 $120\mu\text{m}$ 到 $200\mu\text{m}$ 的范围内。

[0555] B11.16如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中间隔件是具有选自圆形、多边形、环形、正方形、矩形、卵形、椭圆形或其任何组合的横截面形状的柱。

[0556] B11.17如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中间隔件具有柱状形状且具有基本上平顶表面,其中对于每一间隔件,间隔件的横向尺寸与其高度的比例至少为1。

[0557] B11.18如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中每一间隔件具有间隔件的横向尺寸与其高度的比例至少为1。

[0558] B11.19如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中间隔件的最小横向尺寸小于或基本上等于样品中分析物的最小尺寸。

[0559] B11.20如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中间隔件的最小横向尺寸在 $0.5\mu\text{m}$ 到 $100\mu\text{m}$ 的范围内。

[0560] B11.21如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中间隔件的最小横向尺寸在 $0.5\mu\text{m}$ 到 $10\mu\text{m}$ 的范围内。

[0561] B11.22如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中间隔件具有柱状形状,且间隔件的侧壁拐角具有曲率半径至少为 $1\mu\text{m}$ 的圆形形状。

[0562] B11.23如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中间隔件具有至少 $100/\text{mm}^2$ 的密度。

[0563] B11.24如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中间隔件具有至少 $1000/\text{mm}^2$ 的密度。

[0564] B11.25如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中板中的至少一个是透明的。

[0565] B11.26如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中板中的至少一个是由柔性聚合物制成。

[0566] B11.27如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中对于压缩板的压力,间隔件是不可压缩和/或独立地,板中只有一个是柔性的。

[0567] B11.28如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中柔性板的厚度在 $10\mu\text{m}$ 到 $200\mu\text{m}$ 范围内。

[0568] B11.29如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品厚度的变化小于30%。

[0569] B11.30如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品厚度的变化小于10%。

[0570] B11.31如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中所述样品厚度的变化小于5%。

[0571] B11.32如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中第一板和第二板连接且被配置为通过折叠板而从开放构造改变到闭合构造。

[0572] B11.33如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中第一板和第二板通过铰链连接且被配置为通过沿着铰链折叠板而从开放构造改变到闭合构造。

[0573] B11.34如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中第一板和第二板通过铰链连接到板,铰链是单独材料,且被配置为通过沿着铰链折叠板而从开放构造改变到闭合构造。

[0574] B11.35如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中第一板和第二板由单片材料制成且被配置为通过折叠板而从开放构造改变到闭合构造。

[0575] B11.36如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中均匀厚度样品层在至少 1mm^2 的横向区域上是均匀的。

[0576] B11.37如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中间隔件通过直接压印板或注塑成型板而固定在板上。

[0577] B11.38如任一前述实施例的设备、试剂盒或方法,其中板和间隔件的材料选自聚苯乙烯、PMMA、PC、COC、COP或另一塑料。

[0578] C1.1一种包含非瞬态计算机可读介质的装置或系统,所述计算机可读介质包含机器可执行代码,所述机器可执行代码在由计算机处理器执行时实现本公开的任何方法。

[0579] C1.2如任一前述实施例的装置或系统,其中所述机器可执行代码包含机器学习。

[0580] C1.3如任一前述实施例的装置或系统,其中所述机器可执行代码包含人工智能。

[0581] C1.4如任一前述实施例的装置或系统,其中所述机器可执行代码包含用于使用间隔件高度、宽度和/或密度来确定样品中一种或多种分析物的存在、不存在或浓度的算法。

[0582] C2.1一种包含机器可执行代码的非瞬态计算机可读介质,所述机器可执行代码在由一个或多个计算机处理器执行时实现用于检测样品中的一种或多种分析物的方法,所述方法包含:

[0583] i.生成训练数据;

[0584] ii.在计算机存储器中,生成机器学习单元,所述机器学习单元包含对样品中的所述一种或多种分析物中的每一种的一个或多个输出调用,所述样品包含所述一种或多种分析物和一种或多种干扰元素,所述样品至少部分地含有在样品保持器内,所述样品保持器包含第一板和第二板,其中所述样品的至少一部分在所述第一板和第二板之间,并且其中所述板中的一个或两个被配置为允许所述样品的至少一部分通过所述板中的一个或两个可见;

[0585] iii.用一组训练样品训练所述机器学习单元,其中所述经训练的机器学习单元被配置为使用成像器和检测器从对象的样品中检测所述一种或多种分析物,

[0586] 其中所述样品包含分析物的混合物,

[0587] 其中所述成像器被配置为在所述样品的至少一部分中识别所述样品层中具有干扰元素浓度小于另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”),以及

[0588] 其中所述检测器被配置为检测与干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。

[0589] C3.1一种用于检测样品中的一种或多种分析物的方法,所述方法包含:

[0590] i.生成训练数据;

[0591] ii.在计算机存储器中,生成机器学习单元,所述机器学习单元包含对样品中的所述一种或多种分析物中的每一种的一个或多个输出调用,所述样品包含所述一种或多种分析物和一种或多种干扰元素,所述样品至少部分地含有在样品保持器内,所述样品保持器包含第一板和第二板,其中所述样品的至少一部分在所述第一板和第二板之间,并且其中所述板中的一个或两个被配置为允许所述样品的至少一部分通过所述板中的一个或两个可见;

[0592] iii.用一组训练样品训练所述机器学习单元,其中所述经训练的机器学习单元被配置为使用成像器和检测器从对象的样品中检测所述一种或多种分析物,

[0593] 其中所述样品包含分析物的混合物,

[0594] 其中所述成像器被配置为在所述样品的至少一部分中识别所述样品层中具有干扰元素浓度小于另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”),以及

[0595] 其中所述检测器被配置为检测与干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。

[0596] C4.1一种用于检测样品中的一种或多种分析物的系统,所述系统包含:

[0597] i.计算机存储器,其用于容纳机器学习单元以检测所述样品中的所述一种或多种分析物,所述样品包含所述一种或多种分析物和一种或多种干扰元素,所述样品至少部分地含有在样品保持器内,所述样品保持器包含第一板和第二板,其中所述样品的至少一部分在所述第一板和第二板之间,并且其中所述板中的一个或两个被配置为允许所述样品的至少一部分通过所述板中的一个或两个可见;

[0598] ii.一个或多个计算机处理器,其被单独或共同编程以:

[0599] a.生成训练数据;

[0600] b.生成机器学习单元,所述机器学习单元包含对样品中的所述一种或多种分析物中的每一种的一个或多个输出调用;

[0601] c.用一组训练样品训练机器学习单元;以及

[0602] d.应用所述机器学习单元从对象的样品中检测所述一种或多种分析物,其中所述

样品包含分析物的混合物；

[0603] iii. 成像器, 其被配置为在所述样品的至少一部分中识别所述样品层中具有干扰元素浓度小于另一区域(“干扰元素富集区”)的区域(“干扰元素匮乏区”); 以及

[0604] iv. 检测器, 其被配置为检测与干扰元素匮乏区中的分析物相关的信号。

[0605] 相关文件和其他示例

[0606] 本发明包括只要各种组件彼此不矛盾就可以以多种方式组合的各种实施例。实施例应当被认为是单个发明文件: 每个申请具有作为参考文献的其它申请, 并且也出于所有目的而整体地引用, 而不是作为离散的独立文件。这些实施例不仅包括当前文件中的公开内容, 而且包括在此引用、并入或要求优先权的文件。

[0607] (1) 定义

[0608] 在本申请中或在分别于2016年8月10日和2016年9月14日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437和PCT/US0216/051775、2017年2月7日提交的美国临时申请号62/456065、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456287、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456504中定义了用于描述本文公开的装置/设备、系统和方法的术语, 所有这些申请的全部内容出于所有目的并入本文。

[0609] 术语“CROF卡(或卡)”、“COF卡”、“QMAX卡”、“Q卡”、“CROF装置”、“COF装置”、“QMAX装置”、“CROF板”、“COF板”以及“QMAX板”是可互换的, 除了在一些实施例中, COF卡不包含间隔件; 并且这些术语是指一种装置, 该装置包含第一板和第二板, 第一板和第二板可相对于彼此移动成不同构造(包括开放构造和闭合构造), 并且该装置包含调节板之间的间距的间隔件(COF的一些实施例除外)。术语“X板”是指CROF卡中的两个板之一, 其中间隔件固定到该板。COF卡、CROF卡和X板的更多描述在2017年2月7日提交的临时申请序列号62/456065中进行描述, 所有这些申请出于所有目的以其整体并入本文。

[0610] (2) 样品

[0611] 本文公开的装置/设备、系统和方法可用于操纵和检测各种类型的样品。在本文中公开了, 在分别于2016年8月10日和2016年9月14日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437和PCT/US0216/051775、2017年2月7日提交的美国临时申请号62/456065、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456287、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456504中列出、描述和/或总结了样品, 所有这些申请的全部内容出于所有目的并入本文。

[0612] 本文公开的装置、设备、系统和方法可用于样品, 例如但不限于诊断样品、临床样品、环境样品和食物样品。样品的类型包括但不限于分别于2016年8月10日和2016年9月14日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437和PCT/US0216/051775中列出、描述和/或总结的样品, 其全部内容通过引用整体并入本文。

[0613] 例如, 在一些实施例中, 本文公开的装置、设备、系统和方法用于包括细胞、组织、体液和/或其混合物的样品。在一些实施例中, 样品包含人体液。在一些实施例中, 样品包含细胞、组织、体液、粪便、羊水、房水、玻璃体液、血液、全血、分馏的血液、血浆、血清、母乳、脑脊髓液、耳垢、乳糜、食糜、内淋巴、外淋巴、粪便、胃酸、胃液、淋巴液、粘液、鼻引流液、痰液、心包液、腹膜液、胸膜液、脓液、风湿液、唾液、皮脂、精液、痰液、汗液、滑液、泪液、呕吐物、尿液和呼出的冷凝物中的至少一种。

[0614] 在一些实施例中, 本文公开的装置、设备、系统和方法用于获自任何合适来源的环

境样品,例如但不限于:河流、湖泊、池塘、海洋、冰川、冰山、雨、雪、污水、水库、自来水、饮用水等;固体样品,获自土壤、堆肥、砂、岩石、混凝土、木材、砖、污水等;以及气体样品,获自空气、水下排气孔、工业废气、车辆废气等。在某些实施例中,环境样品是从来源新鲜的;在某些实施例中,环境样品是经处理的。例如,在应用题述装置、设备、系统和方法之前,将非液体形式的样品转化成液体形式。

[0615] 在一些实施例中,本文所公开的装置、设备、系统和方法用于食物样品,该食物样品适合于或可能变得适合于动物食用,例如人类食用。在一些实施例中,食物样品包括原料、烹制或处理的食物、植物和动物来源的食物、预处理的食物以及部分或完全处理的食物等。在某些实施例中,在应用题述装置、设备、系统和方法之前,将非液体形式的样品转化成液体形式。

[0616] 题述装置、设备、系统和方法可用于分析任何体积的样品。体积的示例包括但不限于约10mL或以下、5mL或以下、3mL或以下、1微升(μL ,本文也写成“ μL ”)或以下、500 μL 或以下、300 μL 或以下、250 μL 或以下、200 μL 或以下、170 μL 或以下、150 μL 或以下、125 μL 或以下、100 μL 或以下、75 μL 或以下、50 μL 或以下、25 μL 或以下、20 μL 或以下、15 μL 或以下、10 μL 或以下、5 μL 或以下、3 μL 或以下、1 μL 或以下、0.5 μL 或以下、0.1 μL 或以下、0.05 μL 或以下、0.001 μL 或以下、0.0005 μL 或以下、0.0001 μL 或以下、10pL或以下、1pL或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

[0617] 在一些实施例中,样品的体积包括但不限于约100 μL 或以下、75 μL 或以下、50 μL 或以下、25 μL 或以下、20 μL 或以下、15 μL 或以下、10 μL 或以下、5 μL 或以下、3 μL 或以下、1 μL 或以下、0.5 μL 或以下、0.1 μL 或以下、0.05 μL 或以下、0.001 μL 或以下、0.0005 μL 或以下、0.0001 μL 或以下、10pL或以下、1pL或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。在一些实施例中,样品的体积包括但不限于约10 μL 或以下、5 μL 或以下、3 μL 或以下、1 μL 或以下、0.5 μL 或以下、0.1 μL 或以下、0.05 μL 或以下、0.001 μL 或以下、0.0005 μL 或以下、0.0001 μL 或以下、10pL或以下、1pL或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。

[0618] 在一些实施例中,样品的量约为一滴液体。在某些实施例中,样品的量是从刺破的手指或手指针刺收集的量。在某些实施例中,样品的量是从微针、微量移液管或静脉抽吸中收集的量。

[0619] 在某些实施例中,样品保持器配置为保持流体样品。在某些实施例中,样品保持器配置为将流体样品的至少一部分压缩成薄层。在某些实施例中,样品保持器包含配置为加热和/或冷却样品的结构。在某些实施例中,加热源提供电磁波,该电磁波可被样品保持器中的某些结构吸收以改变样品的温度。在某些实施例中,信号传感器被配置为检测和/或测量来自样品的信号。在某些实施例中,信号传感器被配置为检测和/或测量样品中的分析物。在某些实施例中,散热器被配置为用于从该样品保持器和/或该加热源吸收热量。在某些实施例中,散热器包含至少部分地包围样品保持器的腔。

[0620] (3) Q卡、间隔件与均匀样品厚度

[0621] 本文所公开的装置/设备、系统和方法可包括或使用Q卡、间隔件和用于样品检测、分析和量化的均匀样品厚度实施例。在一些实施例中,Q卡包含间隔件,其有助于使样品的至少一部分成为非常均匀的层。在本文中公开了,在分别于2016年8月10日和2016年9月14日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437和PCT/US0216/051775、2017年2月7日

提交的美国临时申请号62/456065、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456287、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456504中列出、描述和/或总结了间隔件的结构、材料、功能、变化和尺寸以及间隔件和样品层的均匀性,所有这些申请的全部内容出于所有目的并入本文。

[0622] 在QMAX工艺中,两个板的术语“开放构造”是指如下构造,其中两个板或者部分地或者完全地分离,并且板之间的间距不受间隔件的调节。

[0623] 在QMAX工艺中,两个板的术语“闭合构造”是指如下构造,其中板彼此面对,间隔件和样品的相关体积在板之间,板之间的相关间距以及因此样品的相关体积的厚度由板和间隔件调节,其中相关体积是样品的整个体积的至少一部分。

[0624] 在QMAX工艺中,术语“样品厚度由板和间隔件调节”是指,对于板、样品、间隔件和板压缩方法的给定条件,在板的闭合构造下样品的至少一个端口的厚度可以根据间隔件和板的性质预先确定。

[0625] 在QMAX卡中,板的术语“内表面”或“样品表面”是指板的接触样品的表面,而板的另一表面(不接触样品)被称为“外表面”。

[0626] 除非特别说明,否则QMAX工艺中物体的术语“高度”或“厚度”是指物体在垂直于板表面的方向上的尺寸。例如,间隔件高度是间隔件在垂直于板表面的方向上的尺寸,并且间隔件高度和间隔件厚度指的是一回事。

[0627] 除非特别说明,否则QMAX工艺中物体的术语“区域”是指平行于板表面的物体的区域。例如,间隔件区域是平行于板表面的间隔件的区域。

[0628] 术语QMAX卡指的是在样品上执行QMAX(例如,CROF)工艺,并且具有或不具有连接两个板的铰链的装置。

[0629] 术语“具有铰链的QMAX卡和“QMAX卡”是可互换的。

[0630] 术语“角度自保持(angle self-maintenance)”、“角度自保持(angle self-maintenance)”或“旋转角度自保持(rotation angle self-maintenance)”是指铰链的特性,其在将板从初始角度移动到该角度的外力从板移除之后基本上保持两个板之间的角度。

[0631] 在使用QMAX卡时,两个板需要首先开放以进行样品沉积。然而,在一些实施例中,来自封装的QMAX卡具有彼此接触的两个板(例如,闭合位置),并且由于一个或两个板是非常重要的,所以分离它们是挑战。为了便于QMAX卡的开放,在第一板的边缘或拐角处或在这两个位置处产生一个或多个开放凹口,并且在板的闭合位置处,第二板的一部分放置在开放凹口上方,因此在第一板的凹口中,第二板可以被提升开放而不阻断第一板。

[0632] 在QMAX测定平台中,QMAX卡使用两个板来将样品的形状操纵成薄层(例如通过压缩)。在某些实施例中,板操纵需要通过人手动或其它外力多次改变两个板的相对位置(称为:板构造)。需要设计QMAX卡以使手动操作容易且快速。

[0633] 在QMAX测定中,板构造中的一个开放构造,其中两个板完全或部分分离(板之间的间距不通过间隔件控制)并且可以沉积样品。另一种构造是闭合构造,其中以开放构造沉积的样品的至少一部分被两个板压缩为厚度非常均匀的层,该层的均匀厚度由板的内表面限定并且由板和间隔件调节。在一些实施例中,两个板之间的平均间距大于300 μm 。

[0634] 在QMAX测定操作中,操作者需要首先使两个板处于准备用于样品沉积的开放构

造,然后将样品沉积在板中的一个或两个上,最后将板闭合到闭合位置。在某些实施例中,QMAX卡的两个板最初在彼此顶上,并且需要被分离以进入用于样品沉积的开放构造。当板之一是薄塑料膜(175 μ m厚PMA)时,这种分离难以用手执行。本发明旨在提供使某些测定(例如QMAX卡测定)的操作容易且快速的装置和方法。

[0635] 在一些实施例中,QMAX装置包含将两个或更多个板连接在一起的铰链,使得板能够以类似于书的方式开放和闭合。在一些实施例中,铰链的材料使得铰链能够在调节之后自保持板之间的角度。在一些实施例中,铰链被配置为将QMAX卡保持在闭合构造中,使得整个QMAX卡可以滑入和滑出卡槽而不会引起两个板的意外分离。在一些实施例中,QMAX装置包含能够控制多于两个板的旋转的一个或多个铰链。

[0636] 在一些实施例中,铰链由选自以下各项组成的组的金属材料制成:金、银、铜、铝、铁、锡、铂、镍、钴、合金或其任何组合。在一些实施例中,铰链包含单层,其由聚合物材料制成,例如但不限于塑料。聚合物材料选自以下各项组成的组:丙烯酸酯聚合物、乙烯基聚合物、烯烃聚合物、纤维素聚合物、非纤维素聚合物、聚酯聚合物、尼龙、环烯烃共聚物(COC)、聚(甲基丙烯酸甲酯)(PMMA)、聚碳酸酯(PC)、环烯烃聚合物(COP)、液晶聚合物(LCP)、聚酰胺(PA)、聚乙烯(PE)、聚酰亚胺(PI)、聚丙烯(PP)、聚苯醚(PPE)、聚苯乙烯(PS)、聚甲醛(POM)、聚醚醚酮(PEEK)、聚醚砜(PES)、聚邻苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚四氟乙烯(PTFE)、聚氯乙烯(PVC)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚对苯二甲酸丁二醇酯(PBT)、氟化乙烯丙烯(FEP)、全氟烷氧基烷烃(PFB)、聚二甲基硅氧烷(PDMS)、橡胶或其任何组合。在一些实施例中,聚合物材料选自聚苯乙烯、PMMA、PC、COC、COP、其它塑料或其任何组合。

[0637] 除非另有说明,术语“间隔件”或“止动件”是指当放置在两个板之间时对两个板之间的最小间距设定限制的机械物体,当将两个板压缩在一起时可以达到该限制。即,在压缩过程中,间隔件将停止两个板的相对运动,以防止板间距变得小于预设(即预定)值。

[0638] 术语“间隔件具有预定高度”和“间隔件具有预定间隔件间距”分别意味着间隔件高度和间隔件间距的值在QMAX工艺之前是已知的。如果在QMAX工艺之前不知道间隔件高度和间隔件间距的值,则不预先确定间隔件高度和间隔件间距的值。例如,在珠粒作为间隔件喷射在板上的情况下,其中珠粒落在板的随机位置,间隔件之间的距离不是预定的。未预先确定间隔件间距的另一示例是间隔件在QMAX工艺期间移动。

[0639] 在QMAX工艺中,术语“间隔件固定在其相应的板上”意味着间隔件附接到板的位置,并且在QMAX工艺中(即,间隔件在相应的板上的位置不改变)保持附接到该位置。“间隔件与其相应的板固定在一起”的示例是,间隔件由板的一件材料整体地制成,并且间隔件相对于板表面的位置在QMAX工艺期间不改变。“间隔件不与其相应的板固定在一起”的示例是,间隔件通过粘合剂粘合到板上,但是在板的使用期间,在QMAX工艺期间,粘合剂不能将间隔件保持在其在板表面上的原始位置处,并且间隔件移动离开其在板表面上的原始位置。

[0640] 在一些实施例中,可以使用人手将所述板按压成闭合构造;在一些实施例中,可用人手将样品按压成薄层。在2016年8月10日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437和2016年9月14日提交的PCT/US0216/051775以及2016年12月9日提交的美国临时申请号62/431,639、2017年2月8日提交的62/456,287、2017年2月7日提交的62/456,065、2017年2月8日提交的62/456,504和2017年2月16日提交的62/460,062中描述和/或总结了采用

手动按压的方式,其全部内容通过引用并入本文。

[0641] 在一些实施例中,可用人手操纵或操作QMAX装置的板。在某些实施例中,人手可用于施加不精确的力以将板从开放构造压缩至闭合构造。在某些实施例中,人手可用于施加不精确的力以实现样品厚度的高水平均匀性(例如小于5%、10%、15%或20%可变性)。

[0642] (4) 铰链、开放凹口、凹槽边缘和滑块

[0643] 本文公开的装置/设备、系统和方法可以包括或使用用于样品检测、分析和量化的Q卡。在一些实施例中,Q卡包含铰链、凹口、凹槽和滑块,其有助于促进Q卡的操纵和样品的测量。在本文中公开了,在分别于2016年8月10日和2016年9月14日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437和PCT/US0216/051775、2016年12月9日提交的美国临时申请号62/431639、2017年2月7日提交的美国临时申请号62/456065、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456287和62/456504、2017年8月1日提交的美国临时申请号62/539660中列出、描述和/或总结了铰链、凹口、凹槽和滑动件的结构、材料、功能、变化和尺寸,所有这些申请的全部内容出于所有目的并入本文。

[0644] 在一些实施例中,QMAX装置包含开放机构,例如但不限于板边缘上的凹口或附接到板的条带,使得用户更容易操纵板的定位,例如但不限于用手分离板。

[0645] 在一些实施例中,QMAX装置包含在板中的一个或两个上的沟槽。在某些实施例中,沟槽限制板上样品的流动。

[0646] (5) Q卡和适配器

[0647] 本文公开的装置/设备、系统和方法可以包括或使用用于样品检测、分析和量化的Q卡。在一些实施例中,Q卡与适配器一起使用,该适配器被配置为容纳Q卡并连接到移动装置,使得Q卡中的样品可以由移动装置成像、分析和/或测量。在本文中公开了,在分别于2016年8月10日和2016年9月14日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437和PCT/US0216/051775、2017年2月7日提交的美国临时申请号62/456065、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456287和62/456590、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456504、2017年2月15日提交的美国临时申请号62/459,544、2017年2月16日提交的美国临时申请号62/460075和62/459920中列出、描述和/或总结了Q卡、适配器和移动的结构、材料、功能、变化、尺寸和连接,所有这些申请的全部内容出于所有目的并入本文。

[0648] 在一些实施例中,适配器包含插座插槽,该插座插槽被配置为当装置处于闭合构造时容纳QMAX装置。在某些实施例中,QMAX装置具有沉积在其中的样品,并且适配器可以连接到移动装置(例如智能电话),使得样品可以由移动装置读取。在某些实施例中,移动装置可以检测和/或分析来自样品的信号。在某些实施例中,当样品位于QMAX装置中并且位于相机的视场(FOV)中时,移动装置可以捕获样品的图像,在某些实施例中,相机是移动装置的一部分。

[0649] 在一些实施例中,该适配器包含多个光学组件,这些光学组件被配置为用于增强、放大和/或优化来自该样品的信号的产生。在一些实施例中,这些光学组件包括被配置为用于增强、放大和/或优化提供给该样品的照明的部分。在某些实施例中,照明由作为移动装置一部分的光源提供。在一些实施例中,这些光学组件包括被配置为用于增强、放大和/或优化来自该样品的信号的部分。

[0650] (6) 智能手机检测系统

[0651] 本文公开的装置/设备、系统和方法可以包括或使用用于样品检测、分析和量化的Q卡。在一些实施例中，Q卡与能够将Q卡与智能电话检测系统连接的适配器一起使用。在一些实施例中，智能电话包含相机和/或照明源。在本文中公开了，在分别于2016年8月10日和2016年9月14日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437和PCT/US0216/051775、2017年2月7日提交的美国临时申请号62/456065、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456287和62/456590、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456504、2017年2月15日提交的美国临时申请号62/459,544、2017年2月16日提交的美国临时申请号62/460075和62/459920中列出、描述和/或总结了智能电话检测系统以及相关硬件和软件，所有这些申请的全部内容出于所有目的并入本文。

[0652] 在一些实施例中，智能电话包含相机，当样品位于相机的视场中时(例如通过适配器)，相机可用于捕获图像或样品。在某些实施例中，相机包括一组透镜(例如iPhone™ 6)。在某些实施例中，相机包括至少两组透镜(例如iPhone™ 7)。在一些实施例中，智能电话包含相机，但是相机不用于图像捕获。

[0653] 在一些实施例中，智能电话包含光源，例如但不限于LED(发光二极管)。在某些实施例中，当样品位于相机的视场中时(例如通过适配器)，光源用于向样品提供照明。在一些实施例中，来自光源的光被适配器的光学组件增强、放大、改变和/或优化。

[0654] 在一些实施例中，智能电话包含被配置为处理来自样品的信息的处理器。智能电话包括软件指令，当由处理器执行时，该软件指令可以增强、放大和/或优化来自样品的信号(例如图像)。处理器可包括一个或多个硬件组件，例如中央处理单元(CPU)、专用集成电路(ASIC)、专用指令集处理器(ASIP)、图形处理单元(GPU)、物理处理单元(PPU)、数字信号处理器(DSP)、现场可编程门阵列(FPGA)、可编程逻辑装置(PLD)、控制器、微控制器单元、精简指令集计算机(RISC)、微处理器等，或其任何组合。

[0655] 在一些实施例中，智能电话包含通信单元，其被配置和/或用于将与样品相关的数据和/或图像传输到另一装置。仅作为示例，通信单元可以使用电缆网络、有线网络、光纤网络、电信网络、内联网、因特网、局域网(LAN)、广域网(WAN)、无线局域网(WLAN)、城域网(MAN)、广域网(WAN)、公共电话交换网络(PSTN)、蓝牙网络、ZigBee网络、近场通信(NFC)网络等，或其任何组合。

[0656] 在一些实施例中，智能电话是iPhone™、Android™电话或Windows™电话。

[0657] (7) 检测方法

[0658] 本文公开的装置/设备、系统和方法可包括或用于各种类型的检测方法。在本文中公开了，在分别于2016年8月10日和2016年9月14日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437和PCT/US0216/051775、2017年2月7日提交的美国临时申请号62/456065、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456287、62/456528、62/456631、62/456522、62/456598、62/456603和62/456628、2017年2月9日提交的美国临时申请号62/459276、62/456904、62/457075和62/457009，和2017年2月15日提交的美国临时申请号62/459303、62/459337和62/459598，和2017年2月16日提交的美国临时申请号62/460083、62/460076中列出、描述和/或总结了检测方法，所有这些申请的全部内容出于所有目的并入本文。

[0659] (8) 标签、捕获剂和检测剂

[0660] 本文公开的装置/设备、系统和方法可以使用各种类型的用于分析物检测的标签、

捕获剂和检测剂。在本文中公开了,在分别于2016年8月10日和2016年9月14日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437和PCT/US0216/051775、2017年2月7日提交的美国临时申请号62/456065、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456287、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456504中列出、描述和/或总结了标签,所有这些申请的全部内容出于所有目的并入本文。

[0661] 在一些实施例中,标签是光学可检测的,例如但不限于荧光标签。在一些实施例中,标签是光学可检测的,例如但不限于荧光标签。在一些实施例中,标签包括但不限于IRDye800CW、Alexa 790、Dylight 800、荧光素、异硫氰酸荧光素、羧基荧光素的琥珀酰亚胺基酯、荧光素的琥珀酰亚胺基酯、荧光素二氯三嗪的5-异构体、笼状羧基荧光素-丙氨酸-甲酰胺、Oregon Green 488、Oregon Green 514;荧光黄、吖啶橙、罗丹明、四甲基罗丹明、德克萨斯红、碘化丙啶、JC-1 (5,5',6,6'-四氯-1,1',3,3'-四乙基苯并咪唑羧花菁碘化物)、四溴罗丹明123、罗丹明6G、TMRM (四甲基罗丹明甲酯)、TMRE (四甲基罗丹明乙酯)、四甲基罗斯胺(tetramethylrosamine)、罗丹明B和4-二甲基氨基四甲基罗斯胺、绿色荧光蛋白、蓝移绿色荧光蛋白、蓝绿移绿色荧光蛋白、红移绿色荧光蛋白、黄移绿色荧光蛋白、4-乙酰氨基-4'-异硫氰酸二苯乙烯-2,2'-二磺酸;吖啶和衍生物,例如吖啶、异硫氰酸吖啶;5-(2'-氨基乙基)氨基萘-1-磺酸(EDANS);4-氨基-N-[3-乙烯基磺酰基]苯基]萘酰胺-3,5二磺酸盐;N-(4-苯胺基-1-萘基)马来酰亚胺;邻氨基苯甲酰胺;4,4-二氟-5-(2-噻吩基)-4-硼-3a,4a二氮杂-5-引达省-3-丙酸BODIPY;级联蓝;亮黄色;香豆素和衍生物:香豆素、7-氨基-4-甲基香豆素(AMC,香豆素120)、7-氨基-4-三氟甲基香豆素(香豆素151);花青染料;四氯四溴荧光素;4',6-二氨基-2-苯基吡啶(DAPI);5',5''-二溴邻苯三酚-磺酞(溴邻苯三酚红);7-二乙氨基-3-(4'-异硫氰酸苯基)-4-甲基香豆素;二亚乙基三胺五乙酸酯;4,4'-二异氰硫基二苯乙烯-2,2'-二磺酸;4,4'-二异氰硫基二苯乙烯-2,2'-二磺酸;5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰氯(DNS,丹磺酰氯);4-二甲基氨基苯基偶氮苯基-4'-异硫氰酸酯(DABITC);曙红和衍生物:曙红、曙红异硫氰酸酯,藻红和衍生物:藻红B、藻红、异硫氰酸酯;乙锭;荧光素和衍生物:5-羧基荧光素(FAM)、5-(4,6-二氯三嗪-2-基)氨基-β-荧光素(DTAF)、2',7'-二甲氧基-4',5'-二氯-6-羧基荧光素(JOE)、荧光素、异硫氰酸荧光素、QFITC、(XRITC);荧光胺;IR144;IR1446;孔雀绿异硫氰酸酯;4-甲基伞形-酚酮邻甲酚酞;硝基酪氨酸;碱性副品红;酚红;B-藻红蛋白;邻苯二甲醛;茈和衍生物:茈、丁酸茈、琥珀酰亚胺基1-茈;丁酸酯量子点;活性红4(CibacronTM Brilliant Red 3B-A)罗丹明和衍生物:6-羧基-X-罗丹明(ROX)、6-羧基罗丹明(R6G)、丽丝胺罗丹明B磺酰氯罗丹明(Rhod)、罗丹明B、罗丹明123、罗丹明X异硫氰酸酯、磺基罗丹明B、磺基罗丹明101、磺基罗丹明101的磺酰氯衍生物(德克萨斯红);N,N,N',N'-四甲基-6-羧基罗丹明(TAMRA);四甲基罗丹明;四甲基罗丹明异硫氰酸酯(TRITC);核黄素;5-(2'-氨基乙基)氨基萘-1-磺酸(EDANS)、4-(4'-二甲基氨基苯基偶氮)苯甲酸(DABCYL)、玫红酸;CAL荧光橙560;铈螯合物衍生物;Cy 3;Cy 5;Cy 5.5;Cy 7;IRD 700;IRD 800;La Jolla蓝;酞菁;和萘酞菁、香豆素和相关染料,吨染料,例如罗多尔(rhodols)、试卤灵(resorufins)、bimanes、吖啶、异吡啶、丹酞染料,氨基邻苯二甲酰肼,例如鲁米诺,和异鲁米诺衍生物、氨基邻苯二甲酰亚胺、氨基萘二甲酰亚胺、氨基苯并呋喃、氨基喹啉、二氰基氢醌、荧光铈和铈络合物;其组合等。合适的荧光蛋白和显色蛋白包括但不限于绿色荧光蛋白(GFP),包括但不限于衍生自维多利亚水母(Aequoria victoria)的GFP或其衍生物,例如

“人源化”衍生物(如增强的GFP);来自另一物种的GFP,所述另一物种例如海肾Renilla reniformis、Renilla mulleri或Ptilosarcus guernyi;“人源化”重组GFP(hrGFP);来自珊瑚虫(Anthozoan)物种的多种荧光和有色蛋白中的任一种;其组合;等等。

[0662] 在任何实施例中,QMAX装置可含有各自结合选自美国临时申请号62/234,538和PCT申请号PCT/US2016/054025的表B1、B2、B3和/或B7的生物标记物的多种捕获剂和/或检测剂,其中读取步骤d)包括获得样品中多种生物标记物的量的测量,并且其中样品中多种生物标记物的量是疾病或状况的诊断。

[0663] 在任何实施例中,捕获剂和/或检测剂可以是抗体表位,生物标记物可以是结合抗体表位的抗体。在一些实施例中,抗体表位包括选自美国临时申请号62/234,538和/或PCT申请号PCT/US2016/054025中的表B4、B5或B6的生物分子或其片段。在一些实施例中,抗体表位包括选自表B5的过敏原或其片段。在一些实施例中,抗体表位包括选自美国临时申请号62/234,538和/或PCT申请号PCT/US2016/054025中的表B6的传染原衍生的生物分子或其片段。

[0664] 在任何实施例中,QMAX装置可以含有选自美国临时申请号62/234,538和/或PCT申请号PCT/US2016/054025中的表B4、B5和/或B6的多个抗体表位,其中读取步骤d)包括获得样品中多个表位结合抗体的量的测量,并且其中样品中多个表位结合抗体的量是疾病或状况的诊断。

[0665] (9) 分析物

[0666] 本文公开的装置/设备、系统和方法可用于操纵和检测各种类型的分析物(包括生物标记物)。在本文中公开了或在分别于2016年8月10日和2016年9月14日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437和PCT/US0216/051775、2017年2月7日提交的美国临时申请号62/456065、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456287、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456504中列出、描述和总结了分析物,所有这些申请的全部内容出于所有目的并入本文。

[0667] 本文公开的装置、设备、系统和方法可用于各种分析物的检测、纯化和/或定量。在一些实施例中,分析物是与各种疾病相关的生物标记物。在一些实施例中,分析物和/或生物标记物指示疾病的存在、严重性和/或阶段。可用本发明的装置、设备、系统和/或方法检测和/或测量的分析物、生物标记物和/或疾病包括于2016年8月10日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437,和2016年9月27日提交的PCT申请号PCT/US2016/054025,和2015年9月29日提交的美国临时申请号62/234,538、2015年9月28日提交的62/233,885、2016年2月9日提交的62/293,188,和2016年3月8日提交的62/305,123中列出、描述和/或总结的分析物、生物标记物和/或疾病,其全部内容通过引用整体并入本文。例如,本文公开的装置、设备、系统和方法可用于(a)与某些疾病阶段相关的化合物或生物分子的检测、纯化和定量,所述疾病例如传染病和寄生虫病、损伤、心血管疾病、癌症、精神障碍、神经精神障碍和器质性疾病(例如肺病、肾病),(b)来自环境(例如水、土壤)或生物样品(例如组织、体液)的微生物(例如病毒、真菌和细菌)的检测、纯化和定量,(c)对食品安全或国家安全造成危害的化合物或生物样品(例如有毒废物、炭疽)的检测、定量,(d)在医学或生理监测器中的生命参数(例如葡萄糖、血氧水平、总血细胞计数)的定量,(e)来自生物样品(例如细胞、病毒、体液)的特异性DNA或RNA的检测和定量,(f)用于基因组分析的染色体和线粒体中DNA

的遗传序列的测序和比较,或(g)检测反应产物(例如在药物合成或纯化期间)。

[0668] 在一些实施例中,分析物可以是生物标记物、环境标记物或食物标记物。在一些情况下,样品是液体样品,并且可以是诊断样品(例如唾液、血清、血液、痰液、尿液、汗液、泪液、精液或粘液);环境样品,获自河流、海洋、湖泊、雨、雪、污水、污水处理径流、农业径流、工业径流、自来水或饮用水;或食物样品,获自自来水、饮用水、制备的食品、处理的食品或生食品。

[0669] 在任何实施例中,样品可以是获自对象的诊断样品,分析物可以是生物标记物,并且样品中分析物的测量量可以是疾病或状况的诊断。

[0670] 在任何实施例中,本发明中的装置、设备、系统和方法可以还包括基于包括样品中生物标记物的测量量的信息诊断对象。在一些情况下,诊断步骤包括将含有所测量的生物标记物的量的数据发送到远程位置,并基于包括来自远程位置的测量的信息接收诊断。

[0671] 在任何实施例中,生物标记物可选自如美国临时申请号62/234,538、62/293,188和/或62/305,123和/或PCT申请号PCT/US2016/054,025中所公开的表B1、2、3或7,其全部内容通过引用整体并入本文。在一些情况下,生物标记物是选自表B1、2或3的蛋白质。在一些情况下,生物标记物是选自表B2、3或7的核酸。在一些情况下,生物标记物是选自表B2的传染原衍生的生物标记物。在一些情况下,生物标记物是选自表B7的微小RNA(miRNA)。

[0672] 在任何实施例中,应用步骤b)可以包括从样品中分离miRNA以产生分离的miRNA样品,并将分离的miRNA样品应用于磁盘耦合柱点天线(QMAX装置)阵列。

[0673] 在任何实施例中,QMAX装置可含有各自结合选自表B1、B2、B3和/或B7的生物标记物的多种捕获剂,其中读取步骤d)包括获得样品中多种生物标记物的量的测量,并且其中样品中多种生物标记物的量是疾病或状况的诊断。

[0674] 在任何实施例中,捕获剂可以是抗体表位,生物标记物可以是结合抗体表位的抗体。在一些实施例中,抗体表位包括选自表B4、B5或B6的生物分子或其片段。在一些实施例中,抗体表位包括选自表B5的过敏原或其片段。在一些实施例中,抗体表位包括选自表B6的传染原衍生的生物分子或其片段。

[0675] 在任何实施例中,QMAX装置可以含有选自表B4、B5和/或B6的多个抗体表位,其中读取步骤d)包括获得样品中多个表位结合抗体的量的测量,并且其中样品中多个表位结合抗体的量是疾病或状况的诊断。

[0676] 在任何实施例中,样品可以是环境样品,并且其中分析物可以是环境标记物。在一些实施例中,环境标记物选自美国临时申请号62/234,538和/或PCT申请号PCT/US2016/054025中的表B8。

[0677] 在任何实施例中,所述方法可包括接收或提供报告,所述报告指示暴露于从中获得样品的环境的安全性或危害性。

[0678] 在任何实施例中,该方法可以包括将含有所测量的环境标记物的量的数据发送到远程位置,并且接收指示对暴露于从中获得样品的环境的安全性或危害性的报告。

[0679] 在任何实施例中,QMAX装置阵列可以包括多个捕获剂,每个捕获剂结合选自表B8的环境标记物,并且其中读取步骤d)可以包括获得样品中多个环境标记物的量的测量。

[0680] 在任何实施例中,样品可以是食物样品,其中分析物可以是食物标记物,并且其中样品中食物标记物的量可以与供食用的食物的安全性相关。在一些实施例中,食物标记物

选自表B9。

[0681] 在任何实施例中,该方法可以包括接收或提供报告,该报告指示对象食用从中获得样品的食品的安全性或危害性。

[0682] 在任何实施例中,该方法可以包括将含有所测量的该食物标记物的量的数据发送到远程位置并且接收指示对象食用从中获得样品的食品的安全性或危害性的报告。

[0683] 在任何实施例中,本文公开的装置、设备、系统和方法可包括各自结合选自表B9的食物标记物的多种捕获剂,所述表B9来自美国临时申请号62/234,538和PCT申请号PCT/US2016/054025,其中该获得可以包括获得该样品中的该多个食物标记物的量的测量,并且其中该样品中的该多个食物标记物的量可以与供食用的食品的安全性相关。

[0684] 本文还提供了用于实践本发明中的装置、系统和方法的试剂盒。

[0685] 样品的量可以是大约一滴样品。样品的量可以是刺破的手指或手指针刺收集的量。样品的量可以是微针或静脉抽吸中收集的量。

[0686] 样品可在从来源获得后无需进一步处理而使用,或可被处理,例如以富集感兴趣的分析物、除去大颗粒物质、溶解或再悬浮固体样品等。

[0687] 可以采用将样品施加到QMAX装置的任何合适的方法。合适的方法可包括使用移液管、滴管、注射器等。在某些实施例中,当QMAX装置位于量计形式的支架上时,如下所述,可以通过将量计的样品接收区域浸入样品中来将样品施加到QMAX装置上。

[0688] 可以一次或多次收集样品。可以单独聚集和/或处理随时间收集的样品(如本文所述,通过应用于QMAX装置并获得样品中分析物的量的测量)。在一些情况下,随时间获得的测量可被聚集并且可用于随时间的纵向分析以促进筛选、诊断、治疗和/或疾病预防。

[0689] 洗涤QMAX装置以除去未结合的样品组分可以以任何方便的方式进行,如上所述。在某些实施例中,使用结合缓冲液洗涤QMAX装置的表面以除去未结合的样品组分。

[0690] 分析物的可检测标记可以通过任何方便的方法进行。分析物可以直接或间接标记。在直接标记中,在将样品施加到QMAX装置之前标记样品中的分析物。在间接标记中,样品中的未标记分析物在样品施加到QMAX装置以捕获未标记分析物后被标记,如下所述。

[0691] (10) 应用

[0692] 本文公开的装置/设备、系统和方法可以用于各种应用(领域和样品)。在本文中公开了或在分别于2016年8月10日和2016年9月14日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437和PCT/US0216/051775、2017年2月7日提交的美国临时申请号62/456065、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456287、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456504中列出、描述和总结了应用,所有这些申请的全部内容出于所有目的并入本文。

[0693] 在一些实施例中,本文公开的装置、设备、系统和方法用于各种领域的各种不同应用中,其中需要确定样品中一种或多种分析物的存在或不存在、定量和/或扩增。例如,在某些实施例中,题述装置、设备、系统和方法用于检测蛋白质、肽、核酸、合成化合物、无机化合物、有机化合物、细菌、病毒、细胞、组织、纳米颗粒及其它分子、化合物、混合物及其物质。可以使用题述装置、设备、系统和方法的各种领域包括但不限于:人类疾病和状况的诊断、管理和/或预防、兽医疾病和状况的诊断、管理和/或预防、植物疾病和状况的诊断、管理和/或预防、农业用途、兽医用途、食品测试、环境测试和净化、药物测试和预防等。

[0694] 本发明的应用包括但不限于:(a)与某些疾病或疾病的某些阶段相关的化合物或

生物分子的检测、纯化、定量和/或扩增,所述疾病例如感染性和寄生虫病、损伤、心血管疾病、癌症、精神障碍、神经精神障碍和器质性疾病(例如肺病、肾病), (b) 来自环境(例如水、土壤)或生物样品(例如组织、体液)的细胞和/或微生物(例如病毒、真菌和细菌)的检测、纯化、定量和/或扩增, (c) 对食品安全、人类健康或国家安全构成危害的化合物或生物样品(例如有毒废物、炭疽)的检测、定量, (d) 在医学或生理监测器中的生命参数(例如葡萄糖、血氧水平、总血细胞计数)的检测和定量, (e) 来自生物样品(例如细胞、病毒、体液)的特异性DNA或RNA的检测和定量, (f) 用于基因组分析的染色体和线粒体中DNA的遗传序列的测序和比较,或 (g) 反应产物(例如在药物的合成或纯化期间)的检测和定量。

[0695] 在一些实施例中,题述装置、设备、系统和方法用于检测样品中的核酸、蛋白质或其它分子或化合物。在某些实施例中,所述装置、设备、系统和方法用于快速、临床检测和/或定量生物样品中的一种或以上、两种或以上,或三种或以上疾病生物标记物,例如用于诊断、预防和/或管理对象中的疾病状况。在某些实施例中,所述装置、设备、系统和方法用于检测和/或定量环境样品中的一种或以上、两种或以上,或三种或以上环境标记物,所述环境样品例如获自河流、海洋、湖泊、雨、雪、污水、污水处理径流、农业径流、工业径流、自来水或饮用水的样品。在某些实施例中,所述装置、设备、系统和方法用于检测和/或定量来自食物样品的一种或以上、两种或以上,或三种或以上食物标记物,所述食物样品获自自来水、饮用水、制备的食品、处理的食品或生食品。

[0696] 在一些实施例中,题述装置是微流体装置的一部分。在一些实施例中,题述装置、设备、系统和方法用于检测荧光或发光信号。在一些实施例中,题述装置、设备、系统和方法包括通信装置或与通信装置一起使用,通信装置例如但不限于:移动电话、平板计算机和膝上型计算机。在一些实施例中,题述装置、设备、系统和方法包括标识符或与标识符一起使用,所述标识符例如但不限于光学条形码、射频ID标志或其组合。

[0697] 在一些实施例中,样品是获自对象的诊断样品,分析物是生物标记物,并且样品中分析物的测量量是疾病或状况的诊断。在一些实施例中,题述装置、系统和方法还包括向所述对象接收或提供报告,所述报告指示在没有患有所述疾病或状况或处于患有所述疾病或状况的低风险的个体中所述生物标记物的测量量和所述生物标记物的测量值范围,其中相对于所述测量值范围的所述生物标记物的测量量是疾病或状况的诊断。

[0698] 在一些实施例中,样品是环境样品,并且其中分析物是环境标记物。在一些实施例中,所述题述装置、系统和方法包括接收或提供报告,所述报告指示暴露于从中获得样品的环境的安全性或危害性。在一些实施例中,本题述装置、系统和方法包括将含有所测量的环境标记物的量的数据发送到远程位置,并且接收指示对暴露于从中获得样品的环境的安全性或危害性的报告。

[0699] 在一些实施例中,样品是食物样品,其中分析物是食物标记物,并且其中样品中食物标记物的量与供食用的食物的安全性相关。在一些实施例中,题述装置、系统和方法包括接收或提供报告,该报告指示对象食用从中获得样品的食物的安全性或危害性。在一些实施例中,题述装置、系统和方法包括将含有所测量的该食物标记物的量的数据发送到远程位置并且接收指示对象食用从中获得样品的食物的安全性或危害性的报告。

[0700] (11) 尺寸

[0701] 本文公开的装置、设备、系统和方法可包括或使用QMAX装置,其可包含板和间隔

件。在一些实施例中,于2016年8月10日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437,和2016年12月9日提交的美国临时申请号62,431,639,和2017年2月8日提交的62/456,287中列出、描述和/或总结了QMAX装置及其适配器的各个组件的尺寸,其全部内容通过引用并入本文。

[0702] 在一些实施例中,尺寸列于下表中:

[0703] 板:

参数	实施例	优选实施例
形状	圆形、椭圆形、矩形、三角形、多边形、环形或这些形状的任何叠加; QMAX 卡的两个(或多个)板可具有相同的尺寸和/或形状,或不同的尺寸和/或形状;	QMAX 卡的两个(或多个)板中的至少一个具有用于用户安全考虑的圆角,其中圆角的直径为100 μ m 或以下、200 μ m 或以下、500 μ m 或以下、1mm 或以下、2mm 或以下、5mm 或以下、10mm 或以下、50mm 或以下,在任何两个值之间的范围内。
[0704] 厚度	板中的至少一个的平均厚度是 2nm 或以下、10nm 或以下、100nm 或以下、200nm 或以下、500nm 或以下、1000nm 或以下、2 μ m (微米)或以下、5 μ m 或以下、10 μ m 或以下、20 μ m 或以下、50 μ m 或以下、100 μ m 或以下、150 μ m 以下小于, 200 μ m 或以下、300 μ m 或以下、500 μ m 或以下、800 μ m 或以下、1mm (毫米)或以下、2mm 或以下、3mm 或以下、5mm 或以下、10mm 或以下、20mm 或以下、50mm 或以下、100mm 或以下、500mm 或以下,或在这些值中的任何两个之间的范围内。	对于板中的至少一个是在 0.5 至 1.5mm 的范围内; 约 1mm; 在 0.15 至 0.2mm 的范围内; 或约 0.175mm
横向面积	对于板中的至少一个是 1mm ² (平方毫米) 或以下、10mm ² 或以下、25mm ² 或以下、50mm ²	对于 QMAX 卡的至少一个板,在 500 至 1000mm ²

[0705]

	或以下、75mm ² 或以下、1cm ² （平方厘米）或以下、2cm ² 或以下、3cm ² 或以下、4cm ² 或以下、5cm ² 或以下、10cm ² 或以下、100cm ² 或以下、500cm ² 或以下、1000cm ² 或以下、5000cm ² 或以下、10,000cm ² 或以下、10,000cm ² 或以下，或在这些值中的任何两个之间的范围内	的范围内；或约 750mm ² 。
横向线性尺寸（宽度、长度或直径等）	对于 QMAX 卡的板中的至少一个是 1mm 或以下、5mm 或以下、10mm 或以下、15mm 或以下、20mm 或以下、25mm 或以下、30mm 或以下、35mm 或以下小于，40mm 或以下、45mm 或以下、50mm 或以下、100mm 或以下、200mm 或以下、500mm 或以下、1000mm 或以下、5000mm 或以下，或在这些值中的任何两个之间的范围内	对于 QMAX 卡的板中的至少一个是在 20 至 30mm 的范围内；或约 24mm
凹槽宽度	1μm 或以下、10μm 或以下、20μm 或以下、30μm 或以下、40μm 或以下、50μm 或以下、100μm 或以下、200μm 或以下、300μm 或以下、400μm 或以下、500μm 或以下、7500μm 或以下、1mm 或以下、5mm 或以下、10mm 或以下、100mm 或以下、或 1000mm 或以下，或在这些值中的任何两个之间的范围内。	在 1mm 至 10mm 的范围内；或者约 5mm

[0706] 铰链：

[0707]

参数	实施例	优选实施例
数量	1、2、3、4、5 或更多	1 或 2
铰链接头长度	1mm 或以下、2mm 或以下、3mm 或以下、4mm 或以下、5mm 或以下、10mm 或以下、15mm 或以下、20mm 或以下、25mm 或以下、30mm 或以下、40mm 或以下、50mm 或以下、100mm 或以下、200mm 以下或 500mm 或以下，或在这些值中的任何两个之间的范围内	在 5mm 至 30mm 的范围内。
比例（铰链接头长度相对于对准板边缘长度）	1.5 或以下、1 或以下、0.9 或以下、0.8 或以下、0.7 或以下、0.6 或以下、0.5 或以下、0.4 或以下、0.3 或以下、0.2 或以下、0.1 或以下、0.05 或以下，或在这些值中的任何两个之间的范围内。	在 0.2 至 1 的范围内；或约 1
面积	1mm ² 或以下、5mm ² 或以下、10mm ² 或以下、20mm ² 或以下、30mm ² 或以下、40mm ² 或以	在 20 至 200mm ² 的范围内；或约 120mm ²

[0708]

	下、50mm ² 或以下、100mm ² 或以下、200mm ² 或以下、500mm ² 或以下，或在任何两个值之间的范围内	
比例（铰链面积相对于板面积）	1 或以下、0.9 或以下、0.8 或以下、0.7 或以下、0.6 或以下、0.5 或以下、0.4 或以下、0.3 或以下、0.2 或以下、0.1 或以下、0.05 或以下、0.01 或以下，或在这些值中的任何两个之间的范围内	在 0.05 至 0.2 的范围内，约 0.15
最大开放度	15 或以下、30 或以下、45 或以下、60 或以下、75 或以下、90 或以下、105 或以下、120 或以下、135 或以下、150 或以下、165 或以下、180 或以下、195 或以下、210 或以下、225 或以下、240 或以下、255 或以下、270 或以下、285 或以下、300 或以下、315 或以下、330 或以下、345 或以下或 360 或以下度，或在这些值中的任何两个之间的范围内	在 90 至 180 度的范围内
层数	1、2、3、4、5 或更多	1 或 2
层厚度	0.1μm 或以下、1μm 或以下、2μm 或以下、3μm 或以下、5μm 或以下、10μm 或以下、20μm 或以下、30μm 或以下、50μm 或以下、100μm 或以下、200μm 或以下、300μm 或以下、500μm 或以下、1mm 或以下、2mm 或以下，以及这些值中任何两个之间的范围	在 20μm 至 1mm 的范围内；或者约 50μm
角度保持	将角度调节限制为不超过±90、±45、±30、±25、±20、±15、±10、±8、±6、±5、±4、±3、±2 或±1，或在这些值中的任何两个之间的范围内	不超过±2

[0709] 凹口：

[0710]

参数	实施例	优选实施例
数量	1、2、3、4、5 或更多	1 或 2
形状	圆形、椭圆形、矩形、三角形、多边形、环形或这些形状的任何重叠或部分。	圆的一部分
定位	沿着除了铰链边缘之外的任何边缘的任何位置，或者通过非铰链边缘接合的任何角	
横向线性尺寸（沿边缘的长度、半径等）	1mm 或以下、2.5mm 或以下、5mm 或以下、10mm 或以下、15mm 或以下、20mm 或以下、25mm 或以下、30mm 或以下、40mm 或以下、50mm 或以下，或在这些值中的任何两个之	在 5mm 至 15mm 的范围内；或约 10mm

[0711]

	间的范围内	
面积	1mm ² （平方毫米）或以下、10mm ² 或以下、25mm ² 或以下、50mm ² 或以下、75mm ² 或以下，或在这些值中的任何两个之间的范围内。	在 10 至 150mm ² 的范围内；或约 50mm ²

[0712] 沟槽:

参数	实施例	优选实施例
数量	1、2、3、4、5 或更多	1 或 2
形状	闭合 (圆形、椭圆形、矩形、三角形、多边形、环形, 或这些形状的任何重叠或部分) 或开放式 (直线、曲线、弧形、分支树, 或具有开放式的任何其他形状);	
长度	0.001mm 或以下、0.005mm 或以下、0.01mm 或以下、0.05mm 或以下、0.1mm 或以下、0.5mm 或以下、1mm 或以下、2mm 或以下、5mm 或以下、10mm 或以下、20mm 或以下、50mm 或以下、100mm 或以下, 或在这些值中的任何两个之间的范围内	
横截面面积	0.001mm ² 或以下、0.005mm ² 或以下、0.01mm ² 或以下、0.05mm ² 或以下、0.1mm ² 或以下、0.5mm ² 或以下、1mm ² 或以下、2mm ² 或以下、5mm ² 或以下、10mm ² 或以下、20mm ² 或以下, 或在这些值中的任何两个之间的范围内。	
体积	0.1uL 或以上、0.5uL 或以上、1uL 或以上、2uL 或以上、5uL 或以上、10uL 或以上、30uL 或以上、50uL 或以上、100uL 或以上、500uL 或以上、1mL 或以上, 或在这些值中任何两个之间的范围内	在 1μL 至 20μL 的范围内; 或约 5μL

[0714] 插座插槽

参数	实施例	优选实施例
接收区域形状	圆形、椭圆形、矩形、三角形、多边形、环形或这些形状的任何叠加;	
滑轨间隙尺寸与卡路厚度的差异	100nm、500nm、1μm、2μm、5μm、10μm、50μm、100μm、300μm、500μm、1mm、2mm、5mm、1cm, 或在这些值中的任何两个之间的范围内。	在 50 至 300μm 的范围内; 或约 75μm
接收区域和卡路区域之间的差异	1mm ² (平方毫米) 或以下、10mm ² 或以下、25mm ² 或以下、50mm ² 或以下、75mm ² 或以下、1cm ² (平方厘米) 或以下、2cm ² 或以下、4cm ² 或以下、5cm ² 或以下、10cm ² 或以下、100cm ² 或以下, 或在任何两个值之间的范围内。	

[0717] (12) 云

[0718] 本文公开的装置/设备、系统和方法可以采用云技术进行数据传输、存储和/或分析。在本文中公开了, 在分别于2016年8月10日和2016年9月14日提交的PCT申请(指定美国)号PCT/US2016/045437和PCT/US0216/051775、2017年2月7日提交的美国临时申请号62/

456065、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456287、2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456504中列出、描述和总结了相关的云技术,所有这些申请的全部内容出于所有目的并入本文。

[0719] 在一些实施例中,云存储和计算技术可以涉及云数据库。仅作为示例,云平台可包括私有云、公共云、混合云、社区云、分布式云、云间云、多云等,或其任何组合。在一些实施例中,移动装置(例如智能电话)可以通过任何类型的网络连接到云,包括局域网(LAN)或广域网(WAN)。

[0720] 在一些实施例中,与样品相关的数据(例如,样品的图像)被发送到云中而无需移动装置的处理,并且可以远程地进行进一步的分析。在一些实施例中,与样品相关的数据由移动装置处理,并且结果被发送到云。在一些实施例中,原始数据和结果都被传输到云。

[0721] 其他注释

[0722] 在以下列举的段落中描述了根据本公开的发明主题的其他实施例。

[0723] 必须注意,如本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指示对象,除非上下文另外明确指出,例如当使用词语“单个”时。例如,提及“分析物”包括一种分析物和多种分析物,提及“捕获剂”包括单个捕获剂和多个捕获剂,提及“检测剂”包括单个检测剂和多个检测剂,提及“试剂”包括单个试剂和多个试剂。

[0724] 如在此使用的,术语“适配”和“配置”意味着元件、组件或其他主题被设计和/或旨在执行给定功能。因此,术语“适配”和“配置”的使用不应被解释为意味着给定的元件、组件或其他主题简单地“能够”执行给定的功能。类似地,被陈述为配置为执行特定功能的主题可以附加地或可选地描述为可操作以执行该功能。

[0725] 如本文所用,当参考根据本公开的一个或多个组件、特征、细节、结构、实施例和/或方法使用时,短语“例如”,短语“作为示例”和/或简称为术语“示例”和“示例性”旨在传达所描述的组件、特征、细节、结构、实施例和/或方法是根据本公开的组件、特征、细节、结构、实施例和/或方法的说明性、非排他示例。因此,所描述的组件、特征、细节、结构、实施例和/或方法不旨在是限制性的,必需的或排他性/穷尽性的;以及其它组件、特征、细节、结构、实施例和/或方法,包括结构上和/或功能上类似和/或等效的组件、特征、细节、结构、实施例和/或方法,也在本公开的范围之内。

[0726] 如本文所用,关于多于一个实体的列表的短语“至少一个”和“一个或多个”是指实体列表中的任何一个或多个实体,并且不限于实体列表中具体列出的每个(each)和每个(every)实体中的至少一个。例如,“A和B中的至少一个”(或等效地,“A或B中的至少一个”,或等效地,“A和/或B中的至少一个”)可指单独的A、单独的B,或A和B的组合。

[0727] 如这里所使用的,置于第一实体和第二实体之间的术语“和/或”是指(1)第一实体、(2)第二实体,以及(3)第一实体和第二实体中的一个。使用“和/或”列出的多个实体应当以相同的方式来解释,即如此结合的实体的“一个或多个”。除了由“和/或”子句具体标识的实体之外,可以可选地存在其他实体,无论其与具体标识的那些实体相关还是无关。

[0728] 当本文提及数值范围时,本发明包括其中包括端点的实施例、其中排除两个端点的实施例、以及其中包括一个端点而排除另一个端点的实施例。应当假定包括两个端点,除非另有说明。此外,除非另有说明或本领域普通技术人员从上下文和理解中明显看出。

[0729] 在任何专利、专利申请或其他参考文献通过引用并入本文并且(1)定义术语的方

式与本公开的未并入部分或其他并入的参考文献不一致和/或(2)以其他方式与本公开的未并入部分或其他并入的参考文献不一致的情况下,应当以本公开的未并入部分为准,并且术语或其中并入的公开应当仅对于其中术语被定义和/或并入的公开最初存在的参考文献为准。

[0730] 如本领域技术人员在阅读本公开内容后将显而易见的,本文描述和说明的各个实施例中的每一个具有离散的组分和特征,其可以容易地与任何其它几个实施例的特征分离或组合,而不背离本发明的范围或精神。任何叙述的方法可以按照叙述的事件顺序或逻辑上可能的任何其它顺序来执行。

[0731] 本领域技术人员将理解,本发明在其应用中不限于在本文的说明书或附图中阐述的构造细节、组件布置、类别选择、权重、预定信号限制或步骤。本发明能够具有其它实施例并且能够以许多不同的方式实践或进行。

[0732] 除非另有说明,本公开的各种实施例的实践使用本领域技术范围内的免疫学、生物化学、化学、分子生物学、微生物学、细胞生物学、基因组学和重组DNA的常规技术。

[0733] 请参见Green和Sambrook的MOLECULAR CLONING:A LABORATORY MANUAL,4th edition(2012);CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY(F.M.Ausubel,et al.主编(1987));METHODS IN ENZYMOLOGY系列(Academic Press,Inc.):PCR 2:A PRACTICAL APPROACH(M.J.MacPherson,B.D.Hames和G.R.Taylor主编(1995)),Harlow and Lane,主编(1988)ANTIBODIES,A LABORATORY MANUAL和ANIMAL CELL CULTURE(R.I.Freshney,主编(1987))。

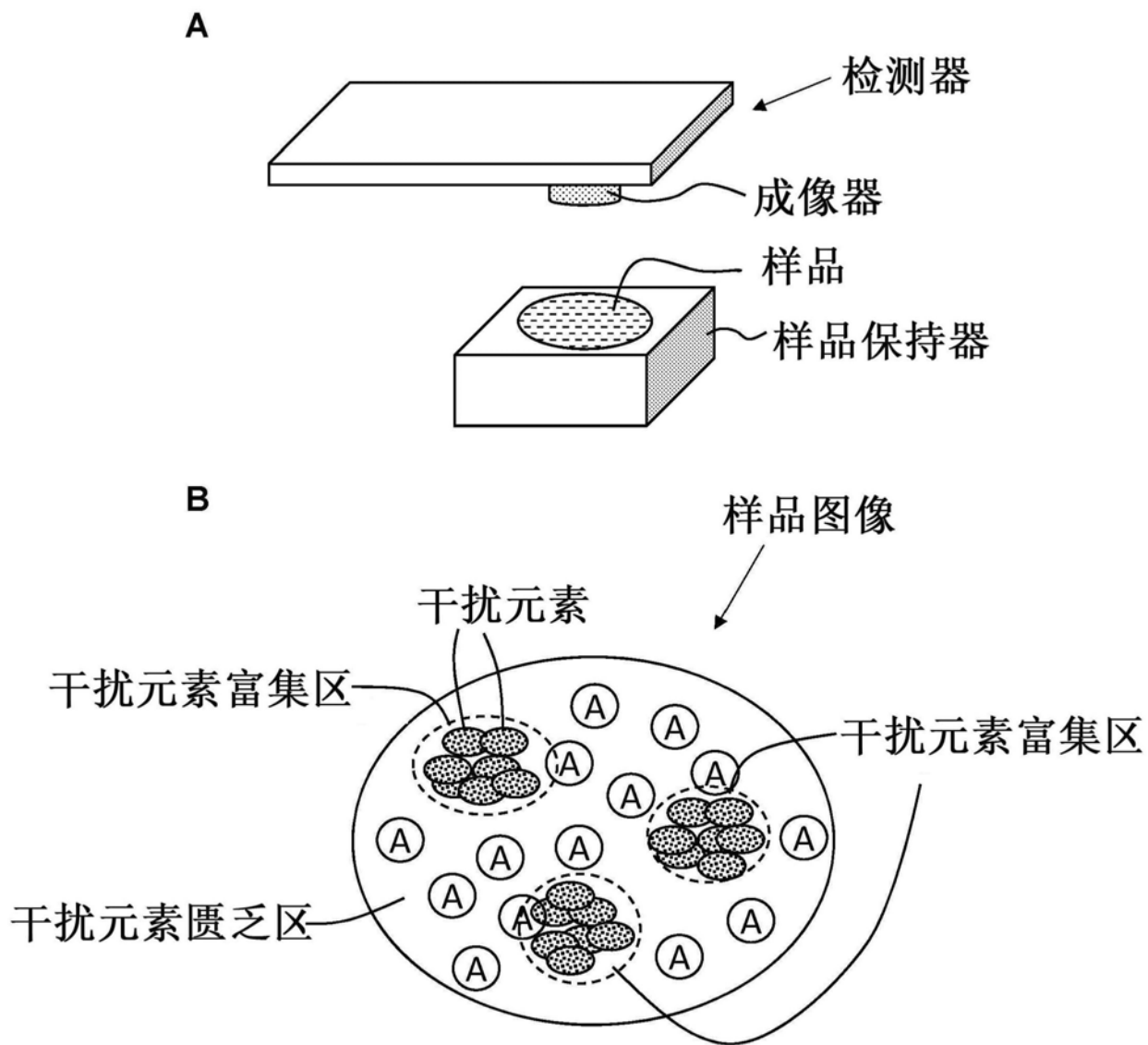


图1

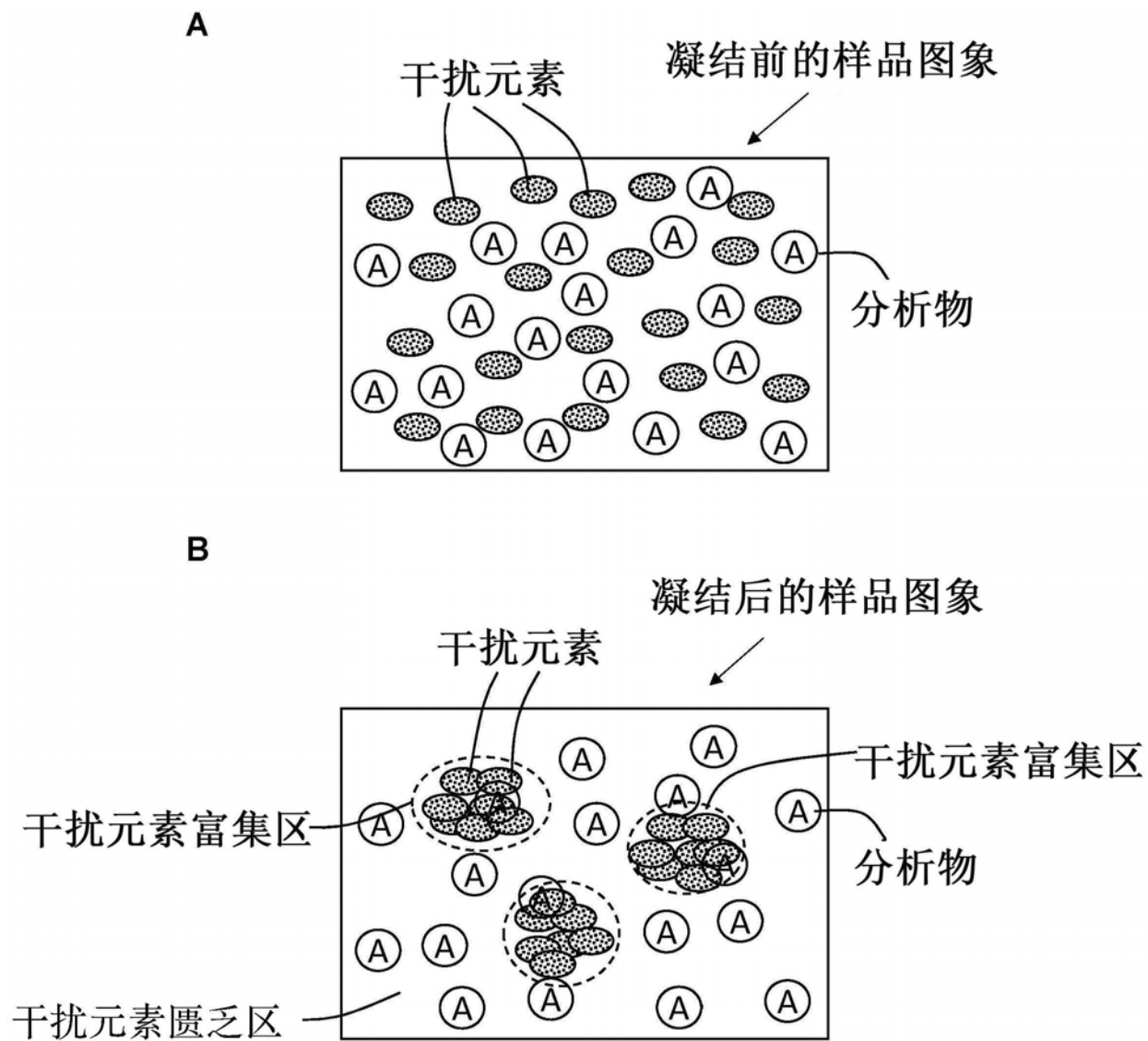


图2

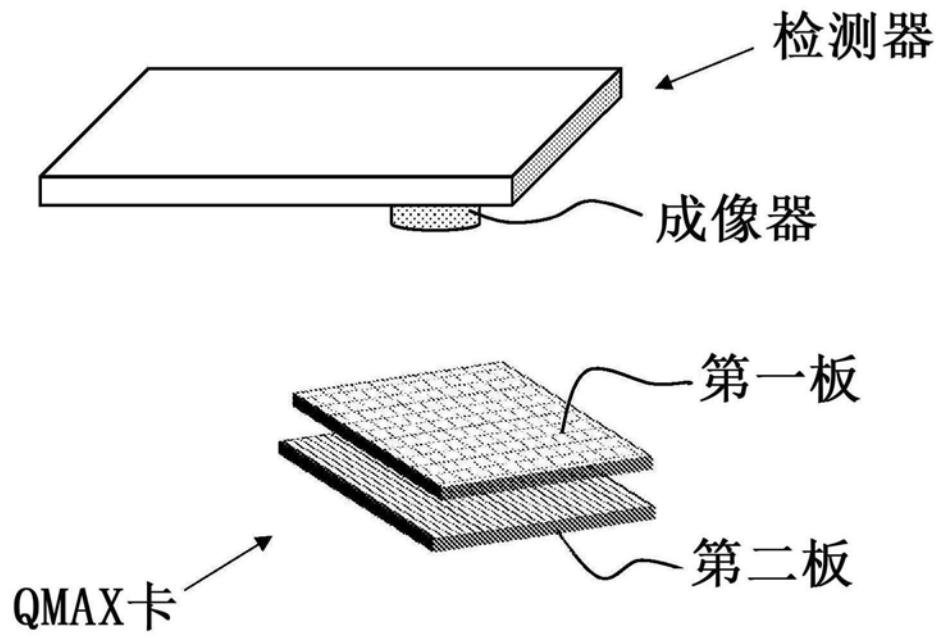


图3

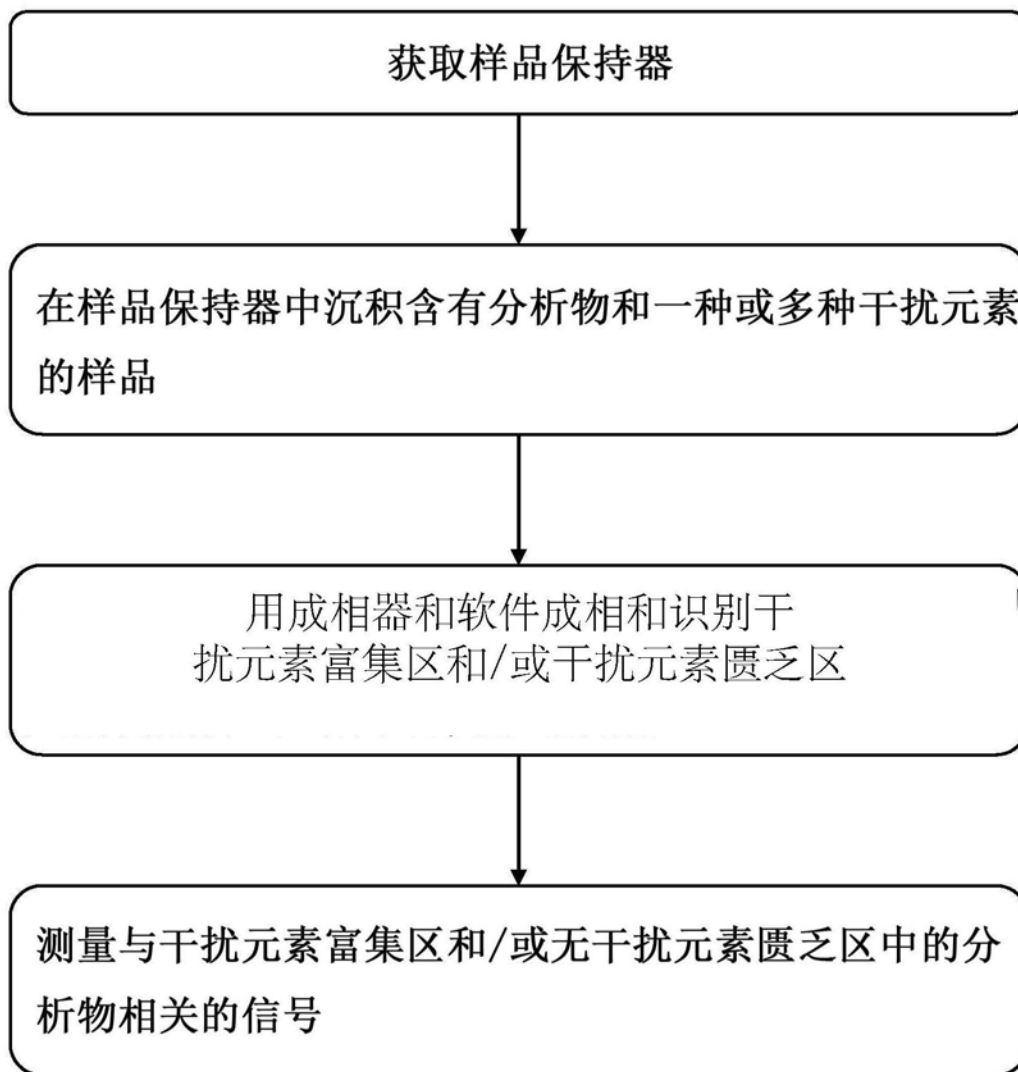


图4

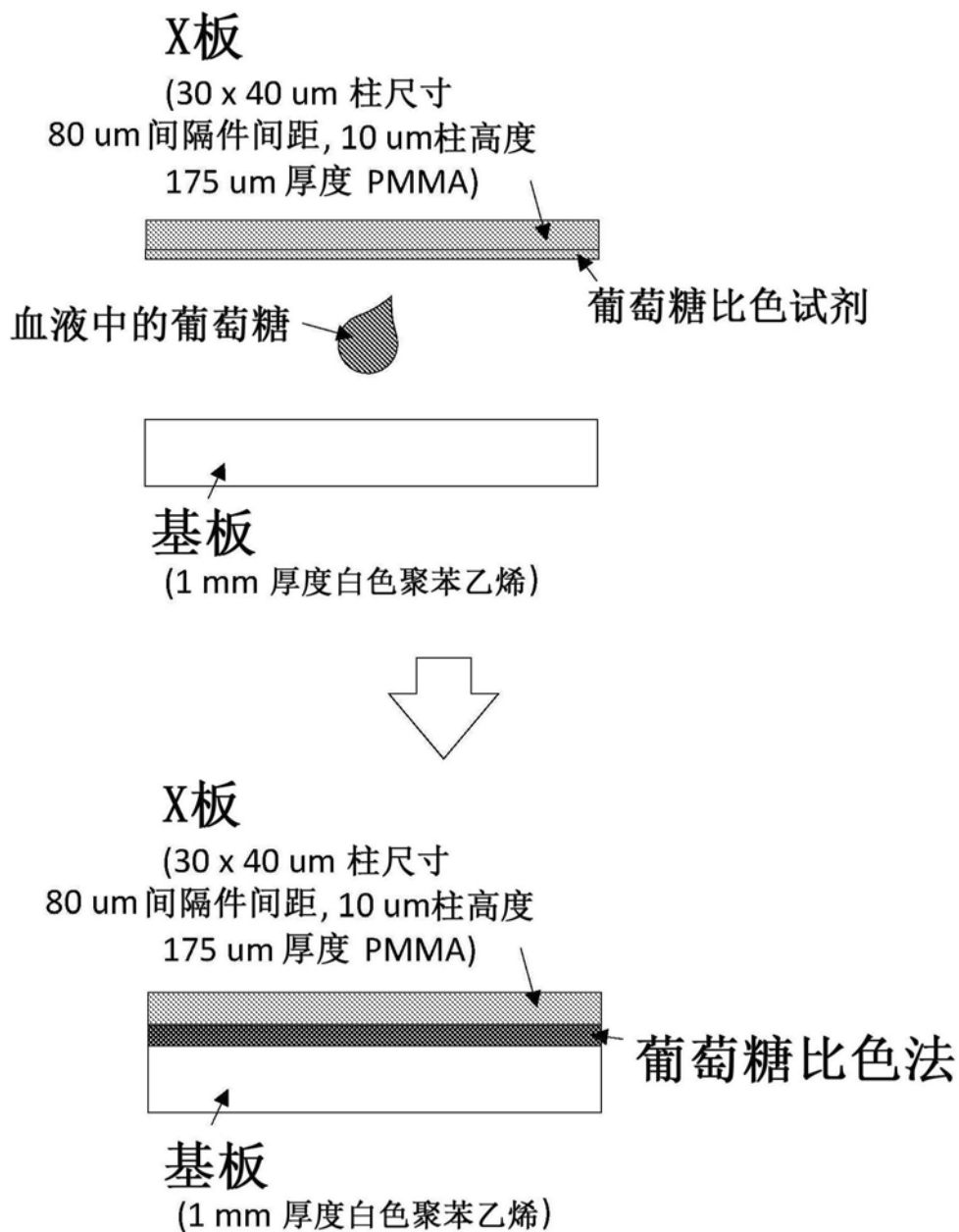


图5

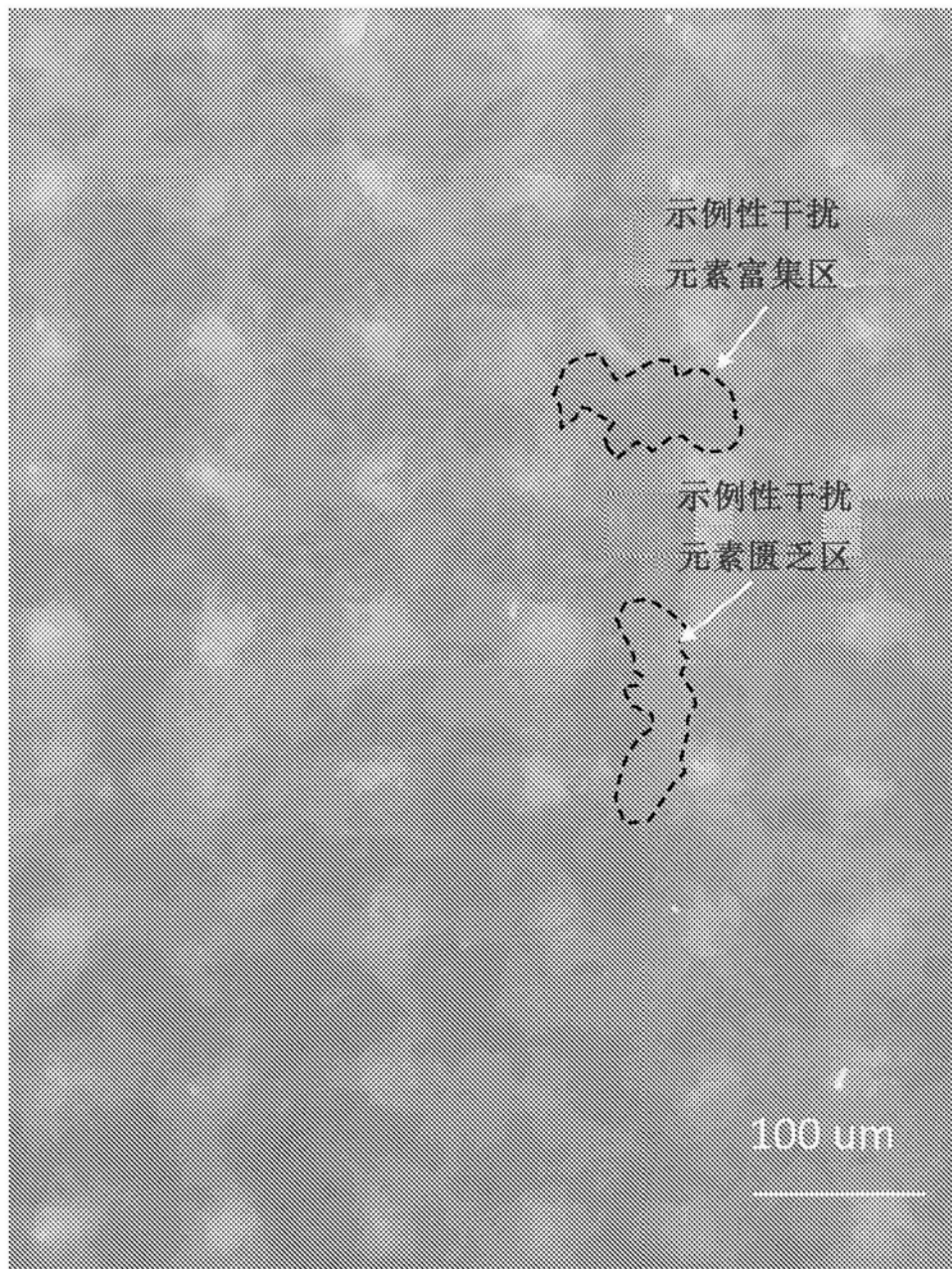


图6

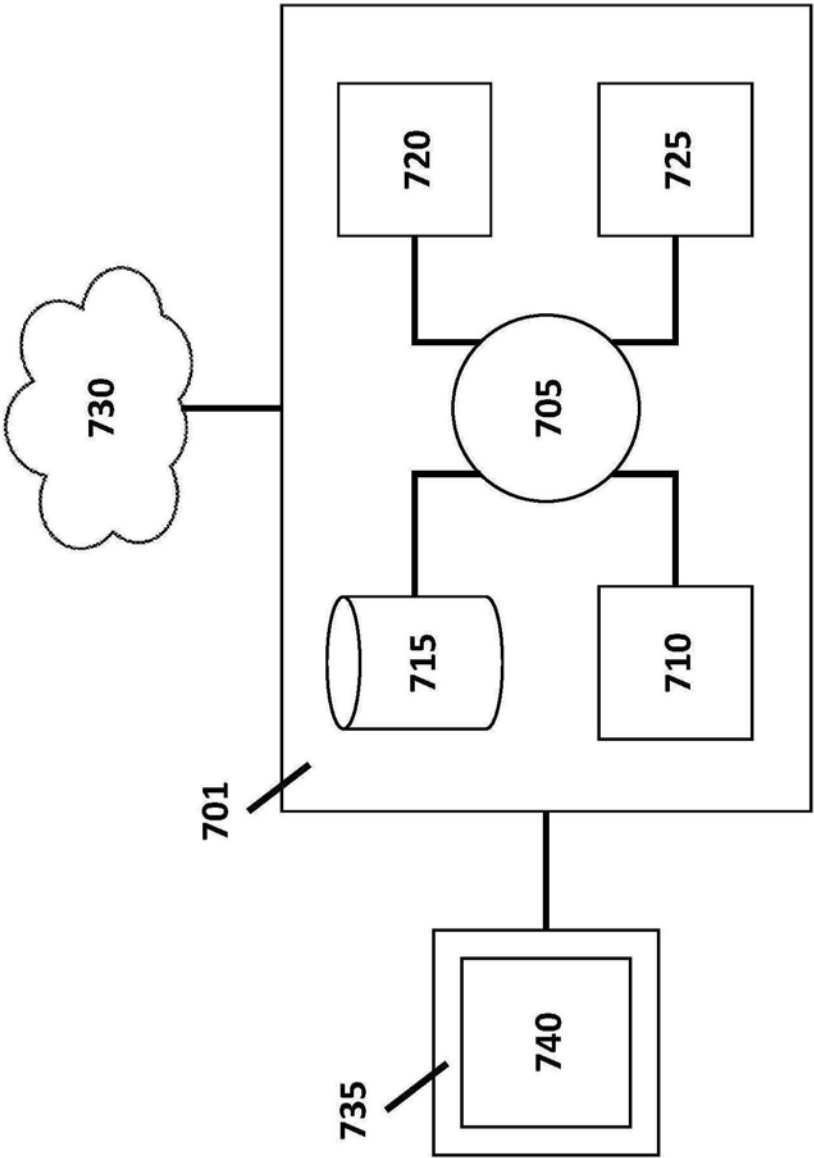


图7